



UNICAMP

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE
PIRACICABA**

MARCELO DINIZ CARVALHO

Cirurgião-Dentista

***AVALIAÇÃO HISTOMÉTRICA DO EFEITO DA FUMAÇA DE CIGARRO SOBRE O
REPARO E QUALIDADE ÓSSEA AO REDOR DE IMPLANTES DE TITÂNIO EM
RATAS COM DEFICIÊNCIA INDUZIDA DE ESTRÓGENO.***

Dissertação apresentada à Faculdade de
Odontologia de Piracicaba - UNICAMP,
como parte dos requisitos para obtenção do
título de mestre em Clínica Odontológica na
Área de Periodontia.

Piracicaba

2005

MARCELO DINIZ CARVALHO

***AVALIAÇÃO HISTOMÉTRICA DO EFEITO DA FUMAÇA DE CIGARRO SOBRE O
REPARO E QUALIDADE ÓSSEA AO REDOR DE IMPLANTES DE TITÂNIO EM
RATAS COM DEFICIÊNCIA INDUZIDA DE ESTRÓGENO.***

Dissertação apresentada à Faculdade de
Odontologia de Piracicaba - UNICAMP,
como parte dos requisitos para obtenção do
título de mestre em Clínica Odontológica na
Área de Periodontia.

Orientador Prof. Dr.: Enilson Antonio Sallum

Co-orientador Prof. Dr.: Francisco Humberto Nociti Júnior

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Enilson Antonio Sallum

Prof. Dr. Elcio Marcantonio Júnior

Prof. Dr. Getúlio da Rocha Nogueira Filho

Piracicaba

2005

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA
Bibliotecário: Marilene Girello – CRB-8ª. / 6159

C253a	Carvalho, Marcelo Diniz. Avaliação histométrica do efeito da fumaça de cigarro sobre o reparo e qualidade óssea ao redor de implantes de titânio em ratas com deficiência induzida de estrôgeno. / Marcelo Diniz Carvalho. -- Piracicaba, SP : [s.n.], 2005. Orientadores: Enilson Antonio Sallum; Francisco Humberto Nociti Júnior. Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba. 1. Implantes dentários. 2. Fumo. 3. Ovariectomia. 4. Osseointegração. I. Sallum, Enilson Antonio. II. Nociti Júnior, Francisco Humberto. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Odontologia de Piracicaba. IV. Título. (mg/fop)
-------	---

Título em inglês: Histometric evaluation of cigarette smoke inhalation on bone around titanium implants inserted in estrogen deficient rats

Palavras-chave em inglês (*Keywords*): Dental implants; Smoking; Ovariectomy; Osseointegration

Área de concentração: Periodontia

Titulação: Mestre em Clínica Odontológica

Banca examinadora: Enilson Antonio Sallum; Elcio Marcantonio Júnior; Getúlio da Rocha Nogueira Filho

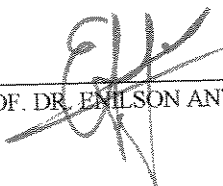
Data da defesa: 22/02/2005



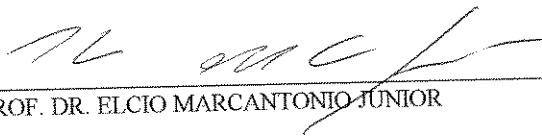
UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA



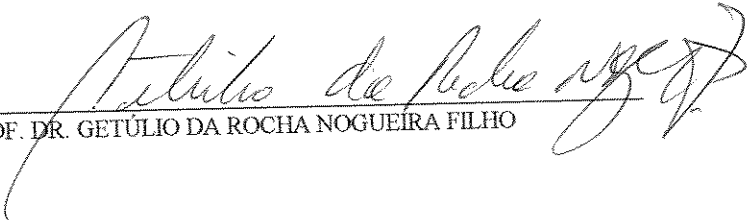
A Comissão Julgadora dos trabalhos de Defesa de Dissertação de MESTRADO, em sessão pública realizada em 22 de Fevereiro de 2005, considerou o candidato MARCELO DINIZ CARVALHO aprovado.



PROF. DR. ENILSON ANTONIO SALLUM



PROF. DR. ELCIO MARCANTONIO JUNIOR



PROF. DR. GETÚLIO DA ROCHA NOGUEIRA FILHO

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho inteiramente aos meus pais Arnaldo e Maria de Fátima, que são exemplos de seriedade, perseverança e coragem. À minha avó, Maria Rosa, pelo carinho e apoio incondicionais e às minhas irmãs, Viviane e Larissa, pela amizade e compreensão. A todos vocês, meu eterno amor; e o meu muito obrigado. E a Deus, eterna fonte de força.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a **Deus**, pela dádiva de me encontrar no meio destas maravilhosas pessoas, com quem tenho muito.

Ao Prof. Dr. **Enilson Antonio Sallum**, meu orientador, pelo exemplo de seriedade, profissionalismo e interesse científico. Obrigado pelos inúmeros exemplos de conduta nos quais tenho me espelhado na tentativa de sempre melhorar;

Ao Prof. Dr. **Francisco Humberto Nociti Jr.**, meu co-orientador, pelo exemplo de competência e dedicação. E pela ajuda durante o desenvolvimento de minha tese;

Ao Prof. Dr. **Antônio Wilson Sallum**, exemplo de vida e profissionalismo;

Ao Prof. Dr. **Sérgio de Toledo**, por ter possibilitado meu início na Periodontia e pela forma atenciosa como monitorou meus primeiros trabalhos e o início de minha formação acadêmica;

Ao Prof. Dr. **Getúlio da Rocha Nogueira Filho**, por ter me introduzido no mundo da periodontia e da ciência, além do incentivo constante durante esse tempo em Piracicaba. Agradeço ainda por acreditar em mim e pela sua amizade, que me fez mais forte;

Ao Prof. Dr. **Márcio Zaffalon Casati**, pelo incentivo, exemplo de seriedade e equilíbrio, além do companheirismo;

À Universidade Estadual de Campinas, nas pessoas do Magnífico Reitor Prof. Dr. **Carlos Henrique de Brito Cruz** e vice-reitor Prof. Dr. **José Tadeu Jorge**;

À Direção da Faculdade de Odontologia de Piracicaba, da Universidade Estadual de Campinas, nas pessoas do Diretor **Thales R. de Matos Filho** e Vice-Diretor **Mário Fernando de Góes**;

Ao Prof. **Pedro L. Rosalen**, coordenador geral dos cursos de Pós-Graduação e ao Prof. Dr. **Roger W. F. Moreira**, coordenador do curso de Pós-Graduação em Clínica Odontológica;

Aos professores Dr. **Francisco Humberto Nociti Júnior**, Dr. **Roger W. F. Moreira**, Dra. **Cristine Miron Stefani**, por terem participado do meu exame de qualificação, ajudando a engrandecer meu trabalho;

A **ASTechnology Ltda**, na pessoa de Sr. **Sidival Dias**, que gentilmente forneceu os implantes utilizados neste estudo;

Ao Sr. **Wanderley Francisco Vieira**, bioterista da FOP-UNICAMP e a Sra. **Zuleica**,

faxineira do biotério da FOP-UNICAMP, pelos cuidados dispensados aos animais durante a pesquisa;

A Srta. **Eliete Aparecida F. Lima**, pela indiscutível competência, amizade e apoio. E ainda pela paciência nos momentos mais difíceis;

A Srta. **Mariana P.F. Lazarim**, primeiramente pela ajuda durante os infinitos momentos dentro do laboratório de periodontia e também pela prontidão constante nos momentos de sufoco;

Aos colegas doutorandos e/ou professores **Antonieta, Juliana, Bruno, Luciana, Patrícia, Poliana, João, Ângela, Robert, Suzana, Renato e Fernando**, aos quais devo parte de meu aprendizado. Obrigado pelos momentos de alegria em Piracicaba, além da ajuda de forma direta ou indireta para a concretização deste sonho;

Aos colegas do mestrado **Danilo, Cléverson, Fabíola, Gabriela, Mariana, Saulo, Bruno, Daiane, Érica, Sandro, Guilherme e Ivana**;

A amiga **Ângela**, que com sua calma e equilíbrio sempre soube dar atenção e demonstrar preocupação com todos. Obrigado pelo apoio e pelos conselhos que tanto me ajudaram;

Aos amigos **Bruno B. Benatti, João B. César Neto, Poliana M. Duarte e Patrícia Furtado Gonçalves**, pela especial colaboração para realização deste estudo;

Em especial aos amigos **Bruno** e ao **João**, por terem sido meus companheiros nesta caminhada e pela amizade que sempre demonstraram ter por mim;

Ao **Marcelo H. Napimoga** (Hermes), pelo companheirismo e amizade que nasceram na graduação;

Aos amigos da **República Biotério**, com quem inúmeros momentos de alegria e tristeza foram divididos. Obrigado pela amizade e pela união que ainda persistem entre alguns de nós;

À minha namorada, **Flávia Oliveira dos Santos Pelegrini**, em quem encontrei apoio no final desta caminhada. Obrigado pelo carinho, companheirismo e compreensão, que tornaram nosso relacionamento tão especial.

E finalmente, a todos os meus familiares e aqueles que de alguma forma contribuíram para realização deste trabalho.

Meus sinceros agradecimentos

EPIÍGRAFE

“Depois de algum tempo você aprende a diferença, a sutil diferença entre dar a mão e acorrentar uma alma. E você aprende que amar não significa apoiar-se, e que companhia nem sempre significa segurança. Começa a aprender que beijos não são contratos e presentes não são promessas. Começa a aceitar suas derrotas com a cabeça erguida e olhos adiante, com a graça de uma criança e não a tristeza de um adulto. E aprende a construir todas as suas estradas no hoje, porque o terreno do amanhã é incerto demais para os planos, e o futuro tem o costume de cair em meio ao vão. Depois de algum tempo você aprende que o sol queima se ficar exposto por muito tempo. E aprende que não importa o quanto você se importe, algumas pessoas simplesmente não se importam...E aceita que não importa o quanto seja boa uma pessoa, ela vai feri-lo de vez em quando e você vai perdoá-la por isso.

Aprende que falar pode aliviar dores emocionais. Descobre que leva-se anos para construir confiança e apenas segundos para destruí-la, e que você pode fazer coisas em um instante das quais se arrependerá pelo resto da vida.

Aprende que verdadeiras amizades continuam a crescer mesmo a longas distâncias. E o que importa não é o que você tem na vida, mas quem você tem na vida. E que bons amigos são a família que nos permitiram escolher.

Aprende que não temos que mudar os amigos, se compreendermos que os amigos mudam. Percebe que seu melhor amigo e você podem fazer qualquer coisa, ou nada, e terem bons momentos juntos.

Descobre que as pessoas com quem você mais se importa na vida são tomadas de você muito depressa, por isso, sempre devemos deixar as pessoas que amamos com palavras amorosas, pois pode ser a última vez que as estamos vendo.

Aprende que as circunstâncias e ambientes têm influência sobre nós, mas nós somos responsáveis por nós mesmos. Descobre que leva tempo para se tornar uma pessoa que se quer ser, e que o tempo é curto. Aprende que não importa aonde já chegou, mas onde está indo, e se você não sabe para onde está indo, qualquer lugar serve.

Aprende que, ou você controla os seus atos ou eles o controlarão, e que ser flexível não significa ser fraco ou não ter personalidade, pois não importa o quão delicada e frágil

seja uma situação, sempre existem dois lados. Aprende que heróis são pessoas que fizeram o que era necessário fazer, enfrentando as conseqüências. Descobre que paciência requer muita prática. Descobre que algumas vezes a pessoa que você espera que o chute quando você cai, é uma das pessoas que o ajudam a levantar-se.

Aprende que maturidade tem mais a ver com os tipos de experiência que se teve e o que se aprendeu com elas do que quantos aniversários você já celebrou. Aprende que há mais de seus pais em você do que você supunha. Descobre que nunca se deve dizer a uma criança que sonhos são bobagens, poucas coisas são tão humilhantes e seria uma tragédia se ela acreditasse nisso. Aprende que quando você está com raiva, tem o direito de estar, mas isso não te dá o direito de ser cruel.

Descobre que só porque alguém não o ama do jeito que você quer que ame, não significa que esse alguém não o ame. Contudo, não sabe demonstrar ou viver isso. Aprende que nem sempre é suficiente ser perdoado por alguém. Algumas vezes você tem que aprender a perdoar a si mesmo.

Descobre que com a intensidade que julga, um dia será condenado, que não importa em quantos mil pedaços seu coração foi partido, o mundo não pára para que você o conserte. Aprende que o tempo não é algo que se possa voltar atrás. Portanto, plante seu jardim e decore sua alma, ao invés de esperar que alguém lhe traga flores. E você descobre que realmente pode suportar, que realmente é forte e que pode ir muito mais longe depois de pensar que não pode mais. E descobre que realmente a vida tem valor e que você tem seu valor diante da vida.”

“William Shakespeare”

SUMÁRIO

Resumo	1
Abstract	2
1 Introdução	3
2 Revisão da Literatura	6
2.1. Implantes dentais de titânio	6
2.2 Etiologia do insucesso dos implantes dentais	7
2.3 Efeitos da fumaça de cigarro ou seus componentes: estudos histológicos	9
2.4 O consumo de cigarros e os implantes dentais: estudos clínicos	12
2.5 Implantes dentais e deficiência de estrógeno	18
2.6 Efeitos da deficiência de estrógeno: estudos histológicos	19
2.7 Efeitos da deficiência de estrógeno: estudos clínicos	25
3 Proposição	27
4 Material e Métodos	28
4.1 Seleção dos animais	28
4.2 Delineamento do estudo	28
4.3 Exposição à fumaça de cigarro	29
4.4 Ovariectomia	29
4.5 Colocação dos implantes	30
4.6 Procedimentos histológicos e análise histomorfométrica	31
4.7 Análise estatística	33
5 Resultados	34
5.1 Constatações clínicas	34
5.2 Região cortical	35
5.3 Região medular	38
6 Discussão	41
7 Conclusão	46
Referências	47
Bibliografia	57
Anexo	58

LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

BC – Percentage of bone-to-implant contact

BF – Percentage of bone filling within the limits of the threads

BO – Percentage of bone in a 500µm-wide zone lateral to the implant

CD – Porcentagem de contato ósseo direto com a superfície do implante

CSI – Cigarette smoking inhalation

EFM – Exposição à fumaça de cigarro

OA – Porcentagem de osso na região adjacente ao implante (500 µm lateralmente à superfície do implante)

OMS – Organização Mundial de Saúde

OVX – Ovariectomy

PR – Porcentagem de preenchimento ósseo dentro dos limites das roscas de cada implante

SHAM – Ovariectomy simulada

WHO – World Health Organization

RESUMO

O objetivo do presente estudo foi avaliar a influência da fumaça de cigarro na presença da deficiência de estrógeno sobre o reparo ósseo ao redor de implantes de titânio. Foram utilizadas 45 ratas (Wistar) divididas em 3 grupos: ovariectomia simulada (SHAM, n=15), ovariectomia (OVX, n=15) e exposição a fumaça de cigarro (EFM) associada a OVX (EFM+OVX, n=15). No grupo EFM+OVX, a EFM iniciou-se 60 dias antes da colocação dos implantes e manteve-se até o fim do período experimental. Todos animais receberam um implante em uma das tíbias e no mesmo período cirúrgico foram realizadas as OVX e SHAM. Sessenta dias após as cirurgias, os animais foram mortos e secções não descalcificadas obtidas para avaliação dos seguintes parâmetros: porcentagem de osso na região adjacente ao implante (500 μ m) (OA), porcentagem de preenchimento ósseo dentro dos limites das roscas de cada implante (PR) e porcentagem de contato ósseo direto com a superfície do implante (CD). As medidas foram obtidas separadamente para região A (cortical) e B (medular). Os resultados deste estudo mostraram que, na região A, o grupo EFM+OVX apresentou uma menor OA e um menor CD quando comparado aos outros grupos ($p<0,05$). Na região B, menores valores de CD e OA foram observados no grupo EFM+OVX, seguidos dos grupos OVX e SHAM, respectivamente ($p<0,05$). Já para PR, os grupos EFM+OVX e OVX se comportaram de maneira semelhante diferindo do grupo SHAM ($p<0,05$). Conclui-se que, dentro dos limites deste estudo, a exposição à fumaça de cigarro amplificou os efeitos da deficiência de estrógeno, prejudicando a qualidade e o reparo ósseo ao redor de implantes de titânio inseridos em tíbias de ratas ovariectomizadas.

Palavras-Chave: estudo animal, implantes, fumo, cigarro, deficiência de estrógeno, ovariectomia, osseointegração.

ABSTRACT

Background: Smoking has been considered one of the main risk factors for osteoporosis. Cigarette smoke inhalation and estrogen deficiency have been proving to negatively affect bone healing around titanium implants. Thus, the purpose of this study was to investigate the effect of cigarette smoking inhalation on bone around titanium implants in estrogen deficiency rats.

Methods: Fourth-five female wistar rats had the tibia surface exposed for the placement of a screw-shaped titanium implant (4.0mm in length; 2.2mm in diameter). The animals were randomly assigned to group SHAM (sham operated rats / n=15), group OVX (ovarectomized rats / n=15) and group CSI+OVX (2 months of intermittent cigarette smoke inhalation (CSI) prior and 2 months after implant placement in ovariectomized rats/ n=15). The implants were placed at the same time of OVX or Sham surgery. After 60 days the animals were sacrificed and undecalcified sections obtained. Percentage of bone in a 500µm-wide zone lateral to the implant (BO), bone filling within the limits of the threads (BF) and bone-to-implant contact (BC) was measured in cortical (zone A) and cancellous (zone B) bone separately.

Results: Data analysis showed that, in zone A, a decreased BO and BC was observed for CSI+OVX ($p < 0.05$). In zone B, the CSI+OVX group showed the lowest values for BO and BC, followed by groups OVX and SHAM, respectively ($p < 0.05$). Similar values of BF were observed for CSI+OVX and OVX groups, that were lower than the ones obtained by SHAM group ($p < 0.05$).

Conclusion: Within the limits of the present investigation, cigarette smoke inhalation amplified the effects of estrogen deficiency on bone around titanium implants inserted in ovariectomized rats.

KEY WORDS: animal study, bone density, dental implants, smoking, cigarette, estrogen deficiency, osseointegration.

1 INTRODUÇÃO

A reabilitação de pacientes por meio dos implantes osseointegráveis tem sido demonstrada com alta taxa de previsibilidade e sucesso, através de estudos de longa duração (Branemark *et al.*, 1977; Adell *et al.*, 1981, 1990; Jones & Triplett, 1992). Entretanto, muitos estudos procuram elucidar as causas de fracasso dos mesmos, relacionando o insucesso da osseointegração a fatores exógenos, relativos ao operador e/ou ao material (Esposito *et al.*, 1998), e endógenos, inerentes aos hábitos e estado de saúde do paciente (Esposito *et al.*, 1998; Chuang *et al.*, 2002; Schwartz-Arad *et al.*, 2002; Van Steenberghe *et al.*, 2002).

Considerando os hábitos do paciente, o consumo de cigarro tem recebido grande atenção, por estar relacionado com uma maior incidência de perda de implantes (Bain & Moy, 1993; Gorman *et al.*, 1994; De Bruyn & Collaert, 1994; Bain, 1996; Lindquist *et al.*, 1996; Lindquist *et al.*, 1997; Esposito *et al.*, 1998; Sennerby & Roos, 1998; Chuang *et al.*, 2002; Schwartz-Arad *et al.*, 2002; Van Steenberghe *et al.*, 2002). Uma maior perda óssea ao redor de implantes tem sido observada em pacientes fumantes (Lindquist *et al.*, 1997; Feloutzis *et al.*, 2003; Karoussis *et al.*, 2004), enquanto foi verificado um aumento na taxa de sucesso dos implantes osseointegrados quando o tabagismo foi utilizado como critério de exclusão nos estudos clínicos (Oikarinen *et al.*, 1995).

Dentre os componentes da fumaça de cigarro, uma grande importância tem sido dada à nicotina, por ser o componente responsável pela dependência química causada pelo cigarro e pelo fato de já terem sido relatados os efeitos negativos relacionados a essa substância (Van Steenberghe *et al.*, 2002). Estudos em modelo animal de indução da periodontite têm demonstrado uma maior perda óssea nos animais submetidos à aplicação de nicotina (Nociti *et al.*, 2000; Nociti *et al.*, 2001). Investigações avaliando o tecido ósseo observaram que a nicotina pode interferir no reparo ósseo na região doadora de enxerto autógeno da calvária de ratos (Hollinger *et al.*, 1999), na reparação óssea ao redor de implantes (César-Neto *et al.*, 2003) e na redução da densidade óssea e quantidade de mineral no fêmur de ratos (Broulk & Jarab, 1993; Fung *et al.*, 1999; Syversen *et al.*, 1999).

Apesar da importância da nicotina, uma série de substâncias presentes na fumaça de cigarro podem apresentar potencial tóxico, como a acroleína e o acetaldeído, que

inibem a proliferação e adesão de fibroblastos gengivais *in vitro* (Cattaneo *et al.*, 2000). Outros componentes da fumaça são ainda relacionados com alteração no processo de reparo, como o monóxido de carbono, que diminui a oxigenação dos tecidos (Sherwin & Gastwirth, 1990) e o cianeto de hidrogênio que inibe o metabolismo oxidativo e o transporte de oxigênio em nível celular (Mosely, 1977). Logo, na tentativa de melhor mimetizar a condição proporcionada pelo tabagismo, o modelo experimental de fumo passivo tem sido proposto (Penn *et al.*, 1993; Zhu *et al.*, 1994; Terashima *et al.*, 1997; Ueng *et al.*, 1997, 1999; Guo *et al.*, 1999). Estudos experimentais em implantodontia, observaram uma influência negativa da exposição à fumaça de cigarro no reparo ósseo ao redor de implantes colocados em tíbias de ratos (Nociti *et al.*, 2002a,b).

Relacionando o estado de saúde do paciente ao fracasso da osseointegração (Esposito *et al.*, 1998), tem sido sugerido que distúrbios hormonais, imunológicos e nutricionais, bem como doenças que alteram o metabolismo ósseo, afetam negativamente o sucesso dos implantes (Minsk & Polson, 1998). Dentre eles, a osteoporose caracteriza-se pela diminuição da massa óssea (Albright, 1941), sendo um distúrbio osteometabólico muito freqüente entre idosos e mulheres no período pós-menopausa (Kleerekoper & Avioli, 1993). Algumas causas comuns da osteoporose são a desnutrição, ausência de estresse físico dos ossos e a redução na secreção de estrógeno no período pós-menopausa (Riggs & Melton, 1983; Guyton, 1992). A falta de estrógeno tem sido reportada como fator de risco para reabsorção óssea, através do aumento no número, maturação e atividade de osteoclastos (Väänä Nen & Härkonen, 1996; Jilka *et al.*, 1992).

Estudos em animais ovariectomizados têm simulado satisfatoriamente a deficiência de estrógeno gerada no período pós-menopausa em humanos, demonstrando um efeito negativo no tecido ósseo ao redor de implantes, resultando em menor quantidade e qualidade óssea, menor contato osso/implante (Duarte *et al.*, 2003), além de menor resistência ao torque (Yamazaki *et al.*, 1999; Hara *et al.*, 1999; Lugero *et al.*, 2000). Recentemente, estudo observacional publicado por Payne *et al.* (2000) demonstrou que mulheres fumantes na pós-menopausa podem apresentar uma maior susceptibilidade à perda óssea alveolar, tanto em altura quanto em densidade quando comparadas a mulheres não-fumantes com as mesmas condições periodontais. Esse estudo, que associa a pós-

menopausa ao consumo de cigarros, indica que a presença do fator ambiental junto à alteração metabólica da osteoporose/osteopenia exerce uma influência negativa sobre o osso alveolar.

Em virtude do aumento da expectativa de vida, pode-se esperar um maior número de idosos candidatos à colocação de implantes, os quais, poderão estar expostos a fatores de risco para falhas de implantes, como a redução da massa óssea e os componentes tóxicos da fumaça de cigarro (Lugero *et al.*, 2000). Dessa forma, justifica-se o interesse na melhor compreensão da influência de alguns fatores como o consumo de cigarro e a deficiência de estrógeno em implantes dentais, haja vista que ainda não existem trabalhos que avaliem os efeitos negativos da fumaça de cigarro sobre o reparo ósseo ao redor de implantes de titânio inseridos em ratas com deficiência induzida de estrógeno.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Implantes dentais de titânio

Estimativas indicam que 2 milhões de implantes foram instalados por ano no início do século XXI, e espera-se que esse número aumente nos próximos anos (Karoussis *et al.*, 2004). Tal evidência demonstra que a instalação de implantes de titânio tem se tornado procedimento de rotina seguro para a reabilitação estética e funcional de pacientes edêntulos.

A partir dos estudos iniciados por Branemark *et al.* (1969) foram desenvolvidos os implantes de titânio, os quais se mostravam capazes de formar uma união resistente com o osso alveolar sem causar reações adversas nos tecidos ósseos e orais. Tal característica possibilitaria que os mesmos servissem de ancoragem para elementos protéticos colocados em função mastigatória. Algumas características inerentes ao titânio, como a alta resistência mecânica para suportar a força mastigatória, a capacidade de formação de uma camada de óxidos extremamente estável e a ausência de corrosão galvânica, quando em contato com outros metais, foram descritas por Parr *et al.* (1985) como pontos essenciais que tornam o titânio o material de escolha para implantes dentais.

Apoiados nesses conceitos, Branemark *et al.* apresentaram em 1977 um estudo clínico longitudinal de 10 anos, onde relataram altas taxas de sucesso, alcançando 99% para os implantes instalados na mandíbula e 76% na maxila, mesmo após a instalação das próteses.

Como no estudo de Branemark *et al.* (1977), Adell *et al.* (1981) acompanharam 2768 implantes por um período de 15 anos, encontrando altas taxas de sucesso. Os implantes mandibulares obtiveram um índice de sucesso de 91%, enquanto na maxila esse índice foi de 81%. Em 89% dos casos, as próteses maxilares mantiveram-se estáveis durante esse período, já as próteses mandibulares estiveram estáveis em 100% dos casos.

A alta previsibilidade do sucesso dos implantes de titânio continuou sendo confirmada por estudos desenvolvidos posterior aos anos 90. Zarb & Schmitt (1990) relataram 89% de sucesso de implantes sob próteses avaliados durante quatro e nove anos. Weyant (1994) relatou 96,1% de êxito em implantes num período de cinco anos. Lindquist

et al. (1996), através de avaliações após 1, 10 e 15 anos do carregamento protético, demonstraram taxas de sucesso de 99,3%; 98,9% e 98,9%, respectivamente. Jones *et al.* (1999) relataram taxa de sucesso de 92,8% para implantes de titânio bem sucedidos antes da instalação da prótese e 95,3% após colocação da carga protética. Naert *et al.* (2000) encontraram uma taxa de sucesso de 93% após 11 anos de acompanhamento, enquanto Merickse-Stern *et al.* (2001) relataram 91,4 % para implantes em função após 10 anos de observação. E mais recentemente, Schwartz-Arad *et al.* (2002) demonstraram taxas de sucesso de 98% antes da instalação de próteses.

2.2 Etiologia do insucesso dos implantes dentais

Apesar de inúmeros trabalhos demonstrarem taxas de sucesso acima de 90% para os implantes dentais, uma certa porcentagem de insucesso ainda persiste. Em virtude de tal fato, estudos vêm sendo desenvolvidos, objetivando esclarecer os motivos para o fracasso de um implante e os meios para impedi-lo. Diversos fatores têm sido relacionados com as falhas dos implantes osseointegráveis.

Esposito *et al.* (1998) classificaram esses fatores como: exógenos que podem estar relacionados tanto à experiência e técnica do operador, como a biocompatibilidade do material, características superficiais e desenho do implante; endógenos locais que se relacionam à quantidade e qualidade óssea, localização anatômica e presença de enxertos no leito receptor e endógenos sistêmicos, que dizem respeito à idade, genética, estado de saúde e hábitos do paciente. No início dos estudos em implantodontia, as falhas foram muito relacionadas ao biomaterial empregado. Entretanto, os materiais mais utilizados atualmente, para a confecção de implantes dentais (Ti c.p., Ti6Al4V, HA e Al₂O₃), mostram grande biocompatibilidade e não apresentam esse tipo de problema (Esposito *et al.*, 1998).

Quanto ao ato operatório, a experiência e a habilidade do operador têm demonstrado influenciar o resultado da terapia. Morris *et al.*, em 1997, relataram que a falha precoce de implantes (antes da instalação de prótese) pode ser duas vezes maior para profissionais com experiência de colocação inferior a cinquenta implantes. Lambert *et al.* (1997), analisando a curva de aprendizado para a colocação de implantes, observaram que a

taxa de falha precoce nos nove primeiros implantes era duas vezes maior que nos colocados após este período de treinamento.

Ainda no que se refere ao ato operatório, estudos têm demonstrado que a técnica utilizada, a contaminação bacteriana e o trauma cirúrgico podem gerar prejuízos na reparação óssea ao redor de implantes dentais. Smith *et al.* (1992) sugeriram que a colocação de múltiplos implantes requer um maior tempo operatório, o que poderia ocasionar a contaminação bacteriana e conseqüente diminuição dos índices de sucesso, em virtude da correlação positiva encontrada entre o número de implantes colocados e o risco de falhas. Quanto ao trauma cirúrgico, uma zona de osso necrótico circundando o implante pode ser formada, sendo que a extensão dessa zona está diretamente relacionada com o grau de injúria promovido pelo operador. Para que haja a reparação óssea, primeiramente ocorre a reabsorção dessa porção necrótica, podendo resultar em uma menor proporção de contato osso-implante (Iver *et al.*, 1997; Eriksson *et al.*, 1982).

A anatomia e a qualidade óssea do sítio receptor constituem dois dos principais fatores locais relacionados às falhas de implantes. Altas taxas de insucesso (37%) foram encontradas por Jaffin & Berman (1991) para implantes colocados em osso tipo IV, enquanto apenas 3% dos implantes colocados em ossos dos tipos I, II e III falharam. Corroborando com esses achados, Friberg (1994), por meio de estudo retrospectivo, avaliou mais de 4000 implantes, concluindo que mandíbulas com pobre qualidade óssea apresentam risco para a estabilidade inicial do implante, podendo conferir maior insucesso aos implantes. As maiores taxas de falhas têm sido relatadas para o segmento posterior da maxila e mandíbula, o que pode ser parcialmente explicado pela qualidade óssea e forças oclusais que essas regiões recebem (Esposito *et al.*, 1998).

Existem indícios de que algumas condições sistêmicas podem influenciar os resultados da terapia com implantes. O estado nutricional e algumas doenças como as osteometabólicas, reumatológicas, hormonais, líquen plano, alterações de neutrófilos e alterações imunológicas parecem influenciar no resultado dos implantes (Adell, 1992). Segundo Roberts *et al.* (1992), as desordens osteometabólicas que apresentam potencial para afetar pacientes implantados incluem a osteodistrofia renal, osteomalácia, doença de Paget e osteoporose, pois resultam em estrutura óssea desfavorável para a inserção de

implantes.

Apesar de Weyant (1994) não ter observado uma correlação negativa entre a sobrevida dos implantes em pacientes com diabetes que recebiam estrógeno e que estavam em tratamento com corticoesteróides, é consenso que um estado de saúde geral comprometido tem um impacto negativo na sobrevida dos implantes (Proceedings of the World Workshop in Periodontics, 1996).

Dentre os fatores de ordem sistêmica, o consumo de cigarros é apontado como uma das principais causas de falhas dos implantes osseointegráveis (Van Steenberghe *et al.* 2002; Schwartz-Arad *et al.* 2002). Jones & Triplett (1992) verificaram baixa taxa de reparo ósseo em implantes associados a enxertos em fumantes. Altas taxas de perda precoce de implantes vêm sendo reportadas para pacientes fumantes (De Bruyn & Collaert, 1994; Gorman *et al.*, 1994). Schwartz-Arad *et al.* (2002) apontaram o consumo de cigarro como fator de risco para o aumento da incidência de complicações, relatando através de estudo controlado uma incidência de complicações de 46% para implantes instalados em pacientes fumantes. Estudos têm demonstrado que os pacientes fumantes apresentam um maior índice de insucesso nas reabilitações com implantes (Bain & Moy, 1993; Wallace, 2000; Rocci *et al.* 2003) e que estes apresentam maior perda óssea ao redor dos implantes já osseointegrados (Haas *et al.*, 1996; Lindquist *et al.*, 1997). Além disso, os pacientes fumantes apresentaram menor grau de sucesso em implantes colocados em seios maxilares que receberam enxertos (Kan *et al.*, 1999).

2.3 Efeitos da fumaça de cigarro ou seus componentes: estudos histológicos

Em 1993, Broulik & Jarab estudaram a influência da nicotina sobre a concentração óssea mineral em ratos. Foram incluídos no estudo 32 ratos, divididos em 4 grupos iguais e submetidos aos seguintes tratamentos: A- controle, B- nicotina via água de bebedouro, C- castração e D- castração e nicotina via água de bebedouro. Após 56 dias, os animais foram mortos e o fêmur analisado. Os resultados revelaram que os animais dos grupos B e D (grupos que receberam nicotina) apresentaram uma significativa redução na densidade óssea e no componente ósseo inorgânico, quando comparados aos outros grupos.

Ueng *et al.* (1997) estudaram o efeito da fumaça de cigarro sobre o reparo ósseo em tíbias de coelhos submetidas a um procedimento cirúrgico de alongamento. Foram utilizados 38 animais divididos em 2 grupos: teste (exposição à fumaça de cigarro) e controle. A tíbia direita de cada animal foi alongada 5 mm. Cada grupo teve cinco de seus animais mortos com 4, 6 e 8 semanas após a cirurgia para os testes de resistência mecânica, e 1 animal de cada grupo foi sacrificado com 2, 4, 6 e 8 semanas após a cirurgia, para as análises histológicas de reparo ósseo. Os resultados demonstraram que os animais submetidos à fumaça de cigarro obtiveram menor resistência no teste mecânico e que, histologicamente, a reabsorção do tecido de granulação, formação óssea e remodelação foram prejudicadas.

Num estudo seguinte de metodologia similar, Ueng *et al.* (1999) avaliaram o efeito da fumaça de cigarro sobre a densidade óssea mineral em coelhos após um procedimento cirúrgico de alongamento de tíbia. Nesse estudo, foram utilizados 12 coelhos Nova Zelândia divididos em 2 grupos (Teste: fumaça de cigarro e Controle). Os animais foram mortos 6 semanas após a realização das cirurgias. Os resultados mostraram que a fumaça de cigarro diminuiu a resistência à torção e a densidade mineral dos animais do grupo teste.

Hollinger *et al.* (1999) avaliaram o efeito da nicotina sobre o reparo ósseo em ratos que receberam enxerto ósseo autógeno. Para isso, foram criados defeitos bilaterais (4 mm de diâmetro) na região parietal de 60 animais, nos quais o lado esquerdo servia como leito doador e era deixado cicatrizar espontaneamente, e o lado direito recebia o enxerto. Parte da amostra recebeu nicotina em 3 concentrações distintas via água do bebedouro (12,5 mg/ml, 25 mg/ml e 50 mg/ml) e foi comparada com animais que não receberam nicotina. Os resultados revelaram que não houve diferenças no reparo ósseo dos defeitos que receberam enxerto autógeno, entretanto a nicotina influenciou negativamente o reparo dos leitos doadores.

Em 1999, Fung *et al.* investigaram o efeito da nicotina sobre o osso e os hormônios calciotrópicos de ratas adultas velhas. Foram utilizados no experimento 30 animais divididos em 3 grupos: A- solução salina fisiológica (n=9), B- nicotina numa dosagem de 3mg/kg/dia através de bomba osmótica (n=10) e C- nicotina numa dosagem de

4,5mg/kg/dia através de bomba osmótica (n=11). Após 3 meses de administração de nicotina, os resultados mostraram que os animais dos grupos B e C apresentaram uma diminuição no armazenamento de vitamina D. Além disso, os ratos do grupo C mostraram uma menor área vertebral, menor densidade mineral e uma taxa de aposição óssea endocortical mais baixa quando comparados aos do grupo A.

Nociti *et al.* (2000) analisaram o papel da nicotina na progressão da periodontite induzida por ligaduras em ratos. Para isso, foram utilizados 20 ratos divididos em 4 grupos, 1 controle e 3 testes que receberam as seguintes concentrações de nicotina por ml de solução fisiológica: 0,13 µl, 0,19 µl e 0,26 µl. Concluiu-se que a nicotina potencializou a progressão da doença periodontal num padrão não dose-dependente.

Em estudo subsequente, Nociti *et al.* (2001) utilizaram a mesma metodologia para avaliar a influência de outras dosagens de nicotina na progressão da doença periodontal em ratos (0,37, 0,57 e 0,93 mg de nicotina/kg). Os resultados mostraram um efeito dose-dependente da nicotina sobre a progressão da doença periodontal e, além disso, observou-se uma ação deletéria direta da nicotina sobre os tecidos periodontais.

Stefani *et al.* (2002) avaliaram a influência da nicotina sobre o reparo ósseo ao redor de implantes de titânio. Foram utilizados nesse experimento 32 coelhos que receberam 2 implantes em cada tíbia (um de superfície usinada e um jateado com óxido de alumínio). Após a colocação dos implantes, os animais foram divididos em 4 grupos que receberam: a) solução fisiológica, b) 0,18 mg de nicotina/kg/dia, c) 0,56 mg de nicotina/kg/dia e d) 0,93 mg de nicotina/kg/dia. Aos 42 dias pós-operatórios, os animais foram mortos e secções não descalcificadas foram analisadas histometricamente para os seguintes parâmetros: contato direto osso-implante e preenchimento ósseo das roscas. Embora tenha sido observada uma tendência numérica de que a nicotina influenciou negativamente o contato ósseo para os implantes de superfície usinada, essa diferença não foi estatisticamente significativa (média + desvio padrão: a) $34,98 \pm 7,52$; b) $33,58 \pm 6,4$; c) $30,13 \pm 4,97$; d) $27,79 \pm 3,93$).

Dois estudos recentes, publicados por Nociti *et al.* (2002a, b), avaliaram a influência da exposição intermitente à fumaça de cigarro em ratos. Para isso, 32 ratos foram divididos em dois grupos: teste (exposição à fumaça de 10 cigarros - 3x/dia - durante o

período de 60 dias de reparo ósseo) e controle. Nesses estudos, foi verificada uma redução da densidade óssea na região lateral ao implante, além de prejuízo ao reparo ósseo nos grupos expostos à fumaça de cigarro, fato mais evidenciado na região medular, onde a área de osso dentro das roscas e o contato osso/implante foi menor no grupo teste.

Já em 2003, César Neto *et al.* compararam a influência da exposição intermitente à fumaça de cigarro com a aplicação de nicotina diária sobre o reparo ósseo ao redor de implantes inseridos em tíbias de ratos. Um grupo de animais foi submetido a exposição intermitente à fumaça de cigarro (8 minutos 3 vezes ao dia), outro grupo recebeu aplicações diárias de nicotina (3mg/Kg - duas vezes ao dia), enquanto um terceiro grupo, o qual não foi submetido a qualquer desses procedimentos, serviu de controle. Os resultados demonstraram que a fumaça foi capaz de alterar o contato osso/implante e o preenchimento ósseo das roscas tanto na região cortical quanto na medular, enquanto a nicotina pareceu alterar apenas o preenchimento na região medular. Os autores concluíram que o efeito negativo do cigarro pode estar relacionado a mais de um dos componentes da fumaça, e que a nicotina pareceu contribuir para esse efeito parcialmente na região medular.

Os últimos estudos desenvolvidos pelo mesmo grupo de pesquisadores (César Neto *et al.*, 2004a, b) avaliaram a utilização de um protocolo de interrupção do consumo de cigarro sobre a densidade óssea na área lateral de implantes e sobre a progressão da doença periodontal em ratos. Demonstraram que a interrupção da exposição à fumaça de cigarro, uma semana antes da colocação dos implantes e três semanas após, foi capaz de reverter o efeito negativo proporcionado pela mesma, tanto na densidade óssea adjacente a implantes, quanto na quantidade de perda óssea na periodontite induzida em ratos.

2.4 O consumo de cigarros e os implantes dentais: estudos clínicos

Em 1992, Jones & Triplett analisaram retrospectivamente 15 pacientes (5 fumantes e 10 não-fumantes) que receberam enxerto ósseo e simultânea colocação de implantes de titânio. Os autores relataram que 5 pacientes apresentaram cicatrização prejudicada, definida como perda de osso e/ou do implante. Desses 5 pacientes, 4 eram fumantes. Concluiu-se nesse estudo que, embora outros fatores possam exercer efeito negativo, o consumo de cigarro foi o fator de maior influência sobre o resultado desse tipo

de procedimento cirúrgico.

Em 1993, Bain & Moy realizaram o primeiro estudo clínico que demonstrou objetivamente uma diferença estatística significativa entre as taxas de sucesso obtidos em indivíduos fumantes e não-fumantes. Foram colocados 2194 implantes tipo Branemark em 540 pacientes, acompanhados por 6 anos. O índice de insucesso foi de 5,92% (130 implantes). Entretanto, ao dividir os pacientes em fumantes e não-fumantes, constatou-se que o índice de insucesso em fumantes foi de 11, 28%. Já nos não-fumantes foi apenas 4,76%. Quando divididos por região, na maxila houve uma taxa de insucesso de 17,9% para os fumantes, enquanto que para os não-fumantes foi de 7,3%. Concluiu-se que o consumo de cigarros é um fator significativo no aumento do índice de falhas dos implantes dentais.

Corroborando com o estudo anterior, De Bruyn & Collaert (1994), em clínico retrospectivo, avaliaram o efeito do hábito de fumar sobre o insucesso precoce de implantes. Foram instalados 452 implantes, sendo 208 na mandíbula e 244 na maxila. Observou-se que a taxa de insucesso na mandíbula foi muito pequena (1 implante/ 0,5%) e nenhum efeito prejudicial do tabagismo foi encontrado. Por outro lado, 10 implantes falharam na maxila (4%). Ao agrupar os pacientes, constatou-se que 7 em 78 (9%) implantes falharam em fumantes e 3 em 166 (1%) implantes em não-fumantes. Os resultados revelaram, ainda, que apenas 4% dos pacientes não-fumantes apresentaram implantes que falharam, e essas falhas estavam muito relacionadas a uma pobre qualidade óssea. No grupo de pacientes fumantes, 31% dos voluntários apresentaram falhas mesmo com o uso de implantes longos, em regiões com excelente qualidade óssea e que possibilitavam boa estabilidade inicial. Concluiu-se com esse estudo, que o tabagismo é um fator a ser considerado nas falhas antes do carregamento funcional, embora o mesmo não seja o único aspecto relacionado ao insucesso de implantes.

Em 1996, Bain pesquisou a influência da suspensão temporária do consumo de cigarros na taxa de sucesso dos implantes dentais. Foi criado um protocolo, sugerindo que os pacientes fumantes deixassem de fumar 1 semana antes do procedimento cirúrgico e mantivessem essa suspensão por mais 8 semanas após a colocação dos implantes. Foram colocados 233 implantes do tipo Branemark em 78 pacientes divididos em 3 grupos: A- não-fumantes, B- fumantes e C- fumantes que seguiram o protocolo. Os resultados

mostraram que o grupo A obteve um menor índice de insucessos que grupo o B. Os pacientes do grupo C também apresentaram melhores resultados, quando comparados ao grupo B. Embora diferenças numéricas entre os grupos A e C tenham sido constatadas, estas não foram estatisticamente significantes. O autor concluiu que o protocolo proposto parece ser eficiente na melhora da taxa de sucesso de implantes dentais em pacientes tabagistas, entretanto, mais estudos são necessários com uma amostra maior e outros sistemas de implantes.

Haas *et al.* (1996) estudaram a relação entre o consumo de cigarros e os tecidos periimplantares. Participaram do estudo 107 pacientes fumantes (366 implantes) e 314 pacientes não-fumantes (1000 implantes) que foram avaliados clínica e radiograficamente. No que diz respeito ao nível de higiene oral, não foram encontradas diferenças entre os grupos, além de não terem sido observadas diferenças em nenhum dos parâmetros avaliados nos implantes colocados na arcada inferior. Entretanto, os pacientes fumantes mostraram valores maiores para o índice de sangramento (fumantes: 1,65 e não-fumantes: 0,85), profundidade de bolsa periimplantar (fumantes: 4,32mm e não-fumantes: 2,78mm) e perda óssea detectada radiograficamente (fumantes: 4,0mm e não-fumantes: 1,53mm) para a região da maxila. Conclui-se, que os pacientes fumantes têm um maior risco para o desenvolvimento de periimplantite.

Durante estudo clínico multicêntrico, Lemons *et al.* (1997) observaram que a taxa de falhas na terapia com implantes era cerca de duas vezes maior nos pacientes fumantes. Com isso, os pesquisadores alteraram os critérios de seleção de pacientes durante a realização da pesquisa, passando a incluir apenas indivíduos fumantes considerados de baixo risco. Os resultados parciais, até o terceiro ano de acompanhamento, mostraram que no primeiro ano do estudo a taxa de falhas foi de 4,8% para os fumantes e 2,8% para os não-fumantes, no segundo ano de 3,6% para os fumantes e 2,7% para os não-fumantes e no terceiro ano de 2,8% para os fumantes e 2,5% para os não-fumantes. Concluiu-se então que os critérios mais rígidos para a inclusão de tabagistas promoveram uma diminuição do número de falhas dentro desse grupo, reduzindo-as para valores próximos aos encontrados entre os pacientes não-fumantes.

Lindquist *et al.* (1997) pesquisaram a associação entre o consumo de cigarro e a

perda óssea ao redor de implantes osseointegrados na região mandibular. Foram acompanhados 45 pacientes (21 fumantes e 24 não-fumantes) por um período de 10 anos após a reabilitação com prótese fixa. O nível ósseo foi medido em radiografias intrabucais, as informações sobre o tabagismo foram obtidas por uma detalhada entrevista e os níveis de higiene oral foram registrados pelo índice de placa. Apenas 3 implantes (1% dos implantes) foram perdidos durante o estudo. A perda óssea média durante o período experimental foi de 1mm. Entretanto, essa perda foi cerca de 2 vezes maior nos pacientes fumantes (sexo masculino: 1,4 mm e sexo feminino: 1,2 mm) que nos não-fumantes (sexo masculino: 0,6 mm e sexo feminino: 0,7 mm) e foi diretamente correlacionada com o número de cigarros consumidos. Em vista desses resultados, os autores concluíram que o consumo de cigarro é o mais importante fator associado à perda óssea ao redor de implantes.

Em estudo retrospectivo, avaliando a influência da reposição hormonal em mulheres na pós-menopausa, Minsk & Polson (1998) avaliaram 450 implantes instalados em 116 mulheres com mais de 50 anos e verificaram que o hábito de fumar estava associado com um aumento significativo nas falhas observadas nesse grupo de estudo, além da terapia de reposição hormonal não ter demonstrado ser capaz de reduzir as falhas constatadas.

Também em estudo retrospectivo, Zitzmann *et al.* (1999) avaliaram a influência de vários fatores sobre a regeneração óssea guiada ao redor de implantes. Dentre os parâmetros avaliados, observou-se que o preenchimento dos defeitos periimplantares dos pacientes fumantes (82%) foi menor que o dos não-fumantes (88,1%), apesar dessa diferença não ter sido estatisticamente significativa.

Keller *et al.* (1999), em estudo retrospectivo de 12 anos, avaliaram a taxa de insucesso de implantes colocados na região anterior da maxila com quantidade óssea insuficiente, submetida ao procedimento de enxerto ósseo em bloco. Dentre os fatores associados ao insucesso estava o consumo de cigarro.

Ainda em 1999, Kan *et al.* realizaram um estudo retrospectivo investigando a influência do consumo de cigarros sobre o índice de sucesso de implantes colocados em seios maxilares que receberam enxertos ósseos. Sessenta pacientes (16 fumantes e 44 não-fumantes) receberam 228 implantes. Setenta implantes foram colocados em 26 seios

maxilares de fumantes e, 158 implantes, em 58 seios maxilares de não-fumantes. Os pacientes não-fumantes apresentaram maior taxa de sucesso (82,7%) que os pacientes fumantes (65,3%). Apesar de não ter sido encontrada uma correlação entre a quantidade de cigarros consumida e o número de falhas de implantes, concluiu-se que o tabagismo parece ser prejudicial ao sucesso de implantes colocados em seios maxilares que receberam enxertos ósseos.

Em um estudo mais recente, Wallace (2000) também avaliou a relação entre o consumo de cigarros e a taxa de falha dos implantes de titânio. Participaram dessa pesquisa 56 pacientes que receberam 187 implantes e foram acompanhados por um período de 4 anos. Os resultados mostraram uma taxa de insucesso de 16,6% para os fumantes e 6,9% para os não-fumantes. Concluiu-se que o tabagismo é um fator de risco para a perda de implantes dentais.

Através do acompanhamento de 5 anos após a colocação de implantes e reabilitação protética executada em 143 pacientes, Hultin *et al.* (2000) verificaram que dentre os implantes perdidos, 77% estavam relacionados ao hábito de fumar. Observando ainda, que nos pacientes nos quais houve perda de implantes, a perda óssea ao redor dos implantes remanescentes foi maior.

Ekfeldt *et al.* (2001) realizaram um estudo retrospectivo buscando identificar os fatores relacionados à perda de implantes. Foram selecionados 54 pacientes divididos em 2 grupos: A - pacientes que perderam pelo menos metade dos implantes que receberam e B - pacientes que não perderam implantes. Para uma melhor padronização da amostra, os participantes do grupo B foram escolhidos de acordo com sua similaridade aos pacientes do grupo A. Levou-se em consideração, principalmente, o número de implantes colocados, a data de colocação, o sexo e a idade. Diversos aspectos relacionados à perda precoce e tardia de implantes foram abordados. Em relação ao consumo de cigarros, observou-se que a quantidade de fumantes severos (consumo > que 10 cigarros/dia) era 4 vezes maior no grupo A. Além disso, os autores relataram que tabagismo, bruxismo e falta de suporte ósseo eram fatores a serem considerados na prevenção da perda de implantes.

Em estudo retrospectivo, Geurs *et al.* (2001), através de análise radiográfica, avaliaram a influência do cigarro e do tipo de enxerto ósseo na altura óssea ao redor de

implantes colocados na região do seio maxilar após 3 anos. Foi constatada uma significativa manutenção da altura óssea para os enxertos autógenos intra-orais, quando comparados ao enxerto aloplástico. Além de um significativo aumento na perda de implantes nos pacientes fumantes. Dessa forma os autores concluíram que o consumo de cigarro causa um impacto negativo sobre as taxas de sucesso de implantes instalados na região de seio maxilar associados a enxertos ósseos.

Ainda em 2001, Widmark *et al.* reportaram estudo que incluiu 43 pacientes com reabsorção severa da maxila, os quais foram submetidos a três modalidades de tratamento diferentes: enxerto ósseo e colocação do implante, colocação de implante de superfície tratada e colocação de implante de superfície tratada associada a enxerto ósseo. Avaliações após 1, 3 e 5 anos, demonstraram uma taxa de sucesso cumulativa de 74-87%. Uma maior taxa de insucesso foi verificada nos fumantes quando comparados aos não-fumantes para todos os grupos.

Acessando fatores de risco para o sucesso dos implantes de titânio, Vehemente *et al.* (2002) avaliaram 677 pacientes que tiveram 677 implantes randomicamente selecionados para análise, após 1 e 5 anos da colocação dos mesmos. As taxas de sucesso observadas foram, 95,2% e 90,2% para 1 e 5 anos, respectivamente. Sendo que o insucesso foi estatisticamente associado ao consumo de cigarros e ao uso de técnica de estágio único.

Schwartz-Arad *et al.* (2002) compararam a incidência de complicações e a taxa de sucesso de 959 implantes em pacientes fumantes e não-fumantes. A taxa de insucesso encontrada para os não-fumantes foi de 2%, enquanto que para os fumantes foi de 4%. Além de ter sido observado que em 46% dos implantes instalados em fumantes ocorreram complicações. Os autores concluíram que a maior incidência de complicações estava relacionada ao hábito de fumar e ao tamanho do cicatrizador, além de sugerirem que a redução do hábito de fumar pode reduzir o número de complicações nos implantes.

Avaliando 1263 implantes instalados em 399 pacientes, Van Steenberghe *et al.* (2002) acessaram fatores locais e endógenos que influenciaram a falha de implantes no estágio de carregamento protético. Apesar de encontrarem elevadas taxas de sucesso (97,8%), os autores identificaram o consumo de cigarro, a quimioterapia e baixa qualidade óssea como fatores que elevaram a taxa de falha dos implantes.

Ainda em 2002, Chuang *et al.* desenvolveram um estudo a fim de identificar os fatores de risco associados à falha de implantes (2349) instalados em 677 pacientes, reportando o consumo de cigarro como um dos fatores relacionados às falhas. Dentre todos os fatores identificados, o consumo de cigarro apresentou a maior influência quando comparado aos demais.

No que tange às complicações de implantes e os possíveis fatores relacionados, McDermott *et al.* (2003) avaliaram 677 pacientes que receberam implantes entre 1992 e 2000, observando 13,9% de complicações (10,2% inflamatórias, 2,7% protéticas e 1,0% referente ao ato cirúrgico). Dentre os fatores relacionados ao aumento do risco de complicações, estava o consumo de cigarro, procedimento de estágio único e terapias reconstrutivas.

Feloutzis *et al.* (2003) investigando a existência de relação entre o polimorfismo do gene da IL-1 e pacientes fumantes e não-fumantes, cerca de 5 anos após a reabilitação protética, encontraram diferenças estatisticamente significantes para a perda óssea comparando o grupo de não-fumantes e o grupo de fumantes pesados para o grupo IL-1 positivo, enquanto que para o grupo IL-1 negativo essa diferença não foi encontrada. No grupo de fumantes pesados (20 ou mais cigarros/dia) uma maior perda foi observada quando comparada aos ex-fumantes e aos não-fumantes. Maior taxa de insucesso foi detectada no grupo dos pacientes fumantes.

Em uma avaliação prospectiva de 10 anos, Karioussis *et al.* (2004) avaliaram a existência de uma associação entre a condição periodontal com a periimplantar, 8-12 anos após a instalação de implantes de titânio. Nesse estudo, foi verificada uma significativa correlação entre o consumo de cigarros e a perda óssea alveolar ao redor de implantes, podendo ser 1 mm maior que em pacientes não-fumantes. Os autores detectaram uma associação entre os parâmetros clínicos e radiográficos dos dentes quando comparados à condição periimplantar.

2.5 Implantes dentais e deficiência de estrogênio

Além do consumo de cigarros, a qualidade óssea vem sendo reportada como fator associado à falha de implantes (Engquist *et al.*, 1988; Friberg *et al.*, 1991; Hutton *et*

al., 1995). A osteoporose, ocasionada pela redução dos níveis de estrógeno, afeta a mandíbula e a maxila assim como atinge os ossos longos. O metabolismo ósseo diante da deficiência de estrógeno é prejudicado, podendo reduzir o reparo ao redor de implantes, sugerindo que tal condição possa vir a contra-indicar a colocação de implantes dentais. Têm sido desenvolvidos com o objetivo de determinar as condições que afetam a qualidade e quantidade óssea, uma vez que o sucesso da osseointegração depende, em parte, do estado do leito ósseo receptor e de sua capacidade de reparo ao redor do implante (Dao *et al.*, 1993).

2.6 Efeitos da deficiência de estrógeno: estudos histológicos

Utilizando ovariectomia para induzir osteoporose, Hayashi *et al.*, em 1994 investigaram a porcentagem de contato osso/implante na tíbia de três grupos de ratas (normais, ovariectomizadas, ovariectomizadas e neurectomizadas) em cilindros de titânio e cilindros de titânio revestido por hidroxiapatita. Os resultados demonstraram que o contato do titânio com a tíbia normal foi maior em relação à tíbia de ratas ovariectomizadas e ovariectomizadas/ neurectomizadas, e que não houve diferenças significativas para o tipo de implante.

Em 1997, Mori *et al.* realizaram um estudo experimental em coelhos com o intuito de estabelecer um modelo animal de baixa densidade mineral óssea e em seguida investigar de que forma ocorreria o contato osso/implante. Os animais foram divididos em três grupos (ovariectomia, ovariectomia e dieta pobre em cálcio e ovariectomia simulada) e tiveram sua densidade óssea mineral medida um, três e seis meses após as cirurgias. Os resultados demonstraram que o grupo ovariectomizado mantido com dieta especial apresentou menor densidade após um mês, sendo este o grupo escolhido para a colocação dos implantes. Medidas histométricas e microrradiográficas forneceram a porcentagem de contato osso/implante na região cortical e medular 2, 4, 8 e 12 semanas após cirurgias de implante. Embora a porcentagem de contato do grupo teste fosse sempre inferior ao controle (ovariectomia simulada) não houve diferenças estatísticas entre ambos, sugerindo que neste modelo experimental a osteoporose não prejudicou a osseointegração durante os períodos avaliados.

Motohashi *et al.*, em 1999, investigaram alterações histológicas ao redor de implantes de titânio revestidos por hidroxiapatita inseridos em tíbia de ratas três semanas após ovariectomia. Foram realizadas análises histológicas, microrradiográficas e histométricas de 7, 14, 28, 56, 84 e 164 dias após colocação dos implantes. O resultados sugeriram que a deficiência de estrógeno não afetou severamente o reparo ao redor de implantes na região cortical, mas reduziu o contato osso/implante e o volume ósseo na área medular.

Em 1999, Yamazaki *et al.* estudaram o comportamento do tecido ósseo ao redor de implantes de titânio comercialmente puro inseridos em tíbias de ratas ovariectomizadas 168 dias após cirurgia para excisão dos ovários. Análises histomorfométricas foram realizadas para os parâmetros porcentagem de osso e quantidade de contato osso/implante na região medular e cortical em 7, 14, 28 e 56 dias após inserção dos implantes. Os resultados demonstraram que a diminuição da massa óssea induzida pela deficiência de estrógeno causou redução da área de contato e da quantidade de osso ao redor de implantes de titânio, principalmente na área medular.

Hara *et al.*, em 1999, inseriram um implante de titânio revestido por hidroxiapatita no fêmur direito e um implante sem revestimento no fêmur esquerdo de ratas ovariectomizadas. Após teste de força os resultados demonstraram que implantes de titânio revestidos por hidroxiapatita apresentaram melhor fixação óssea quando comparados aos não revestidos, embora a presença da osteoporose tenha limitado a magnitude desse benefício.

Pan *et al.* (2000) examinaram o efeito da deficiência de estrógeno no reparo ósseo de implantes inseridos em tíbias de ratas ovariectomizadas. Entretanto, diferente da maioria dos trabalhos, inicialmente foram colocados implantes de titânio revestidos por hidroxiapatita e após 168 dias foram realizadas as excisões dos ovários. Os autores concluíram que a deficiência do hormônio resultou em uma delgada espessura de osso, além de um menor volume ósseo ao redor do implante e menor contato osso/implante na região trabecular.

Lugero *et al.*, em 2000, utilizaram implantes cilíndricos e rosqueáveis em coelhas ovariectomizadas, cujo grau de perda óssea foi monitorado por análises ósseas

densitométricas. Os autores demonstraram, com análise histomorfométrica, que a formação óssea foi menor nos animais osteoporóticos e que estes possuíam maior quantidade de matriz osteóide e menor taxa de mineralização óssea. Neste estudo, os implantes rosqueáveis apresentaram maior formação óssea que os cilíndricos em ambos os grupos.

Um trabalho recente, desenvolvido por Fini *et al.* (2002), realizou histomorfometria no tecido ósseo ao redor de implantes de titânio (Ti6Al4V) inseridos em animais saudáveis e osteoporóticos (ratos e ovelhas). Os autores demonstraram que a formação óssea ao redor desses implantes não esteve associada a uma completa maturação óssea em animais saudáveis e que, em caso de osteopenia, tanto a formação quanto à maturação foram prejudicadas. Esses resultados sugerem maiores investigações no campo de biomateriais para serem utilizados em ossos osteopênicos.

Ozawa *et al.* 2002 examinaram a interferência da ovariectomia na osseointegração de dois tipos de implantes de superfície tratada em nível molecular, histomorfométrico e biomecânico. Os autores verificaram que, aos 14 dias, o grupo ovariectomizado apresentou menor área óssea e cerca de metade do valor da resistência ao teste biomecânico quando comparado ao controle. Essa diferença demonstrou tendência à diminuição aos 28 dias, sugerindo que a deficiência de estrógeno pode interferir temporariamente o processo de osseointegração.

Ainda em 2002, Tresguerres *et al.* avaliaram se a aplicação local de hormônio de crescimento (rhGH) durante o procedimento de colocação de implante poderia induzir uma melhora quantitativa e qualitativa na reação óssea adjacente ao implante. Foram utilizados 8 coelhos, submetidos a uma dieta pobre em cálcio e ovariectomizados. Os autores observaram um aumento da mineralização do tecido osteóide após 14 dias da colocação dos implantes, sem aumento da reabsorção óssea.

Nociti *et al.*, (2002) apresentaram o primeiro estudo que avaliou o efeito de dois tratamentos para osteoporose sobre reparo ósseo ao redor de implantes de titânio inseridos em tíbias de ratas ovariectomizadas. Os autores verificaram que o grupo submetido à terapia com 17β estradiol apresentou maior contato osso/implante e maior área óssea na região medular, concluindo que a terapia de reposição hormonal foi capaz de eliminar o efeito negativo da ovariectomia, prevenindo a influência que a deficiência de estrógeno

exerce sobre reparo ósseo ao redor de implantes de titânio.

Já em 2003, Narai & Nagahata avaliaram a influência do alendronato utilizado para o tratamento da osteoporose sobre a remoção ao torque de implantes comercialmente puros inseridos no fêmur de ratos. A terapia com alendronato foi iniciada no momento da colocação dos implantes, os quais foram inseridos 28 dias após a ovariectomia. Foi detectada diferença significativa entre os animais submetidos à terapia proposta e os animais osteoporóticos. Não foi constatada diferença entre o grupo controle (ovariectomia simulada) e o grupo submetido à terapia. Dessa forma, pode-se concluir que a terapia com alendronato possibilita a instalação de implantes em animais osteoporóticos, apresentando resultados similares aos animais normais.

Em estudo inicial, Duarte *et al.* (2003a) verificaram a influência da deficiência de estrógeno sobre o reparo ósseo ao redor de implantes inseridos na tíbia de ratas ovariectomizadas. Para tanto, foram utilizadas 30 ratas, das quais 15 foram submetidas a ovariectomia (teste) e as outras 15 submetidas a ovariectomia simulada (controle). Vinte e um dias após as cirurgias, todos os animais receberam um implante em cada uma das tíbias. Os animais foram mortos após 60 dias e a avaliação histométrica revelou um prejuízo à densidade óssea no grupo teste, além da área óssea e porcentagem de contato osso/implante terem sido significativamente inferiores para o grupo teste. Uma análise dos níveis séricos de fosfatase alcalina no dia do morte indicou maiores valores para o grupo teste. Dessa forma os autores concluíram que a deficiência de estrógeno pode afetar o processo de cura e a densidade óssea ao redor de implantes de titânio em ratas ovariectomizadas.

Ainda em 2003, Duarte *et al.*(b) apresentaram os resultados de estudo semelhantes ao publicado por Nociti *et al.* (2002). Os autores avaliaram a influência da terapia com estrógeno e calcitonina sobre a densidade óssea na região lateral de implantes inseridos em ratas ovariectomizadas. Os resultados demonstraram ter havido uma influência negativa da deficiência de estrógeno e que o grupo submetido à terapia com estrógeno teve os efeitos da ovariectomia anulados, sendo verificada uma maior densidade óssea ao redor dos implantes 60 dias após a inserção desses. A densidade óssea do grupo submetido a terapia com calcitonina não foi estatisticamente diferente do grupo submetido apenas a ovariectomia. Dessa forma, os autores concluíram que a terapia com estrógeno foi

capaz de reduzir os efeitos causados pela deficiência de estrógeno sobre a densidade óssea adjacente a implantes inseridos em ratas ovariectomizadas.

Em estudo publicado por Cho *et al.* (2004), foi testada a hipótese da influência negativa da ovariectomia no reparo ósseo ao redor de implantes. Foram constituídos 5 grupos experimentais: 1) controle da osteoporose (OP); 2) controle da osseointegração (OI); 3) instalação de implante seguida da ovariectomia (OI→OP); 4) ovariectomia seguida da colocação de implante (OP→OI) e 5) colocação do implante simultânea a ovariectomia (OI=OP). Foram feitas avaliações histomorfométricas e de presença da sialoproteína óssea. O grupo não submetido a ovariectomia apresentou altos níveis de osseointegração (contato osso/implante = 79% e área óssea = 87%), enquanto os grupos submetidos a ovariectomia apresentaram significativa redução da área óssea ao redor dos implantes (70-75%). Altas taxas de contato foram observadas quando a osteoporose precedeu a colocação dos implantes, entretanto, quando a colocação do implante precedeu a ovariectomia (grupo 3 - OI→OP), observou-se redução significativa no contato ósseo (50%). Em todos os grupos submetidos a ovariectomia foram detectadas diminuição da cortical óssea, aumento do trabeculado ósseo e redução de sialoproteína óssea.

Qi *et al.* (2004) investigaram o efeito da terapia de reposição do estrógeno no reparo ósseo ao redor de implantes em ratas osteoporóticas. Sessenta animais foram divididos em três grupos, dos quais dois foram submetidos a ovariectomia. Decorridos 84 dias da ovariectomia todos os animais receberam um implante em uma das tíbias, sendo que um grupo submetido a ovariectomia passou a receber a reposição de estrógeno até o dia do morte. Dois períodos de avaliação foram estabelecidos, 28 e 84 dias após a colocação dos implantes. Comparando os parâmetros histomorfométricos, observou-se valores superiores para o grupo submetido à terapia de reposição quando comparado ao grupo ovariectomizado não submetido à terapia com estrógeno. Os autores concluíram que a reposição de estrógeno pode auxiliar no processo de reparo ao redor de implantes inseridos em osso osteoporótico, além de, em longo prazo, poder oferecer benefícios ao sucesso de implantes em pacientes na pós-menopausa.

Já Okamura *et al.* (2004), avaliaram a possibilidade de existir influência da alta ou baixa capacidade de remodelação do tecido ósseo sobre o reparo em implantes de

titânio. Animais com idade diferente (15 e 27 semanas, alta e baixa capacidade de remodelação, respectivamente) foram divididos em quatro grupos: 1- alta capacidade de remodelação; 2- baixa capacidade de remodelação, ambos submetidos a ovariectomia. 3- alta capacidade de remodelação e 4- baixa capacidade de remodelação, ambos submetidos a ovariectomia simulada. Os resultados demonstraram uma diminuição da cortical e um menor contato osso/implante no grupo 2. O grupo 1 apresentou resultados semelhantes aos grupos 3 e 4. Assim, os autores confirmaram a existência de dois tipos de osteoporose, demonstrando que a capacidade de remodelação do tecido foi capaz de afetar a formação óssea ao redor de implantes de titânio, sendo que essa condição mimetiza a osteoporose relacionada à idade.

Keller *et al.* (2004) avaliaram a influência da osteoporose induzida por aplicação de glicorticóides sobre a osseointegração de implantes em coelhos. Os autores utilizaram-se de aplicações diárias de glicorticóides por 8 semanas. A aplicação dos glicorticóides resultou em uma cortical fina, irregularidade no padrão trabecular e prejuízo na formação da matriz extracelular e na mineralização. No mesmo grupo de animais, também foi observado menor contato osso/implante. Foi verificada uma alteração na expressão de matriz extracelular, que pode afetar a estabilidade biomecânica de implantes. Dessa forma, os autores concluíram que a condição obtida através do uso de glicorticóides afetou a osseointegração dos implantes, fazendo-se necessárias investigações acerca da estabilidade de implantes sob a ação de forças mastigatórias em pacientes com osteoporose.

Em estudo recente, Colmanetti *et al.* (2004) avaliaram a formação óssea promovida por um enxerto de PVP (polivinilpirrolidona) em defeitos nas tíbias de coelhas ovariectomizadas. Dois defeitos do tipo cavidade foram criados, sendo um deles tratado com o enxerto e outro mantido como controle. Dezesesseis semanas após as cirurgias, os animais foram mortos e análises histomorfométricas permitiram observar que os defeitos que receberam o enxerto exibiram maior formação óssea na região medular, em animais submetidos a ovariectomia ou não. Os autores concluíram que a ovariectomia demonstrou promover uma condição osteopênica nos animais exercer, além da presença do enxerto de PVP ter ocasionado efeitos adicionais à formação óssea nesses tipos de defeitos.

2.7 Efeitos da deficiência de estrógeno: estudos clínicos.

Em 1994, Friberg relatou um caso clínico de uma paciente osteoporótica de 57 anos submetida a cirurgias para colocação de cinco implantes na maxila, cujo osso foi classificado como tipo IV (altamente poroso). Um ano após o tratamento da maxila, foram colocados seis implantes na mandíbula. Um acompanhamento de seis anos para os implantes superiores e de cinco para os inferiores revelou que a osseointegração foi estabelecida em todos os implantes com mínima perda óssea marginal, ausência de mobilidade clínica e sintomatologia. Os resultados sugeriram que osteoporose severa não é uma contra-indicação para a colocação de implantes dentais. Semelhante relato foi fornecido por Fujimoto *et al.* (1996), que apresentaram um caso de reabilitação por implantes em uma paciente de 72 anos portadora de osteoporose severa que apresentava 77% da densidade óssea mineral normal para sua idade. Todos os implantes foram clinicamente osseointegrados após seis e doze meses de reavaliação e não houve problemas de fracasso após a colocação das próteses.

Recentemente, Becker *et al.* (2000) desenvolveram um estudo retrospectivo para avaliar a correlação entre osteoporose e fracasso de implantes. A população teste consistiu em 49 indivíduos que perderam pelo menos um implante no período de aproximadamente dois anos, enquanto a população controle consistiu em 49 pacientes que não experimentaram perdas de implantes. Inicialmente os pacientes foram submetidos a densitometria óssea (DEXA) para estimar a densidade mineral da região distal e proximal dos ossos rádio e ulna. Por esses dados, os pacientes foram classificados de acordo com a Organização Mundial de Saúde em indivíduos normais, portadores de osteoporose e portadores de osteoporose severa. A qualidade e quantidade óssea do leito receptor de cada implante foram determinadas, uma vez que poderiam ser considerados fatores de confundimento. Os resultados demonstraram que não houve diferenças para a densidade óssea periférica (p-DEXA) entre as duas populações e que a perda de implantes foi parcialmente influenciada pela qualidade óssea local.

Já Payne *et al.* (2000), em estudo clínico longitudinal de 2 anos, avaliaram o impacto do hábito de fumar sobre a altura e densidade óssea alveolar em mulheres na pós-menopausa com história de periodontite. Tomadas radiográficas foram realizadas na região

posterior de 59 mulheres (38 fumantes), no início do estudo e 2 anos após. Uma maior perda de densidade e altura óssea foi verificada para o grupo das fumantes. Segundo a avaliação clínica, as pacientes fumantes apresentaram uma maior frequência de perda óssea $\geq 2\text{mm}$ ao longo dos dois anos, não sendo verificada diferença nos índices gengival e de placa. Dessa forma, pode-se concluir que mulheres na pós-menopausa que consomem cigarros apresentam uma maior susceptibilidade de perda de altura e densidade óssea que não-fumantes com mesmo grau de periodontite, índice de placa e gengival. Além do hábito de fumar em mulheres osteoporóticas ocasionar uma influência negativa no osso alveolar.

Através de estudo retrospectivo, Friberg *et al.* (2001) analisaram pacientes portadores de osteoporose esquelética incluindo o osso mandibular. Os indivíduos foram submetidos à colocação de implantes e acompanhados por um período de seis meses a onze anos, com média de três anos e quatro meses. Os autores demonstraram que mesmo pacientes com média de densidade óssea baixa na coluna vertebral e quadril, bem como pobre textura óssea local, podem apresentar sucesso na osseointegração por muitos anos.

August *et al.* (2001), em estudo retrospectivo, testaram a hipótese de que a mulheres no período pós-menopausa apresentam menor nível de osseointegração quando comparadas à mulheres no período pré-menopausa ou homens. Segundo os resultados, o fracasso de implantes na maxila de mulheres que não receberam reposição de estradiol foi significativamente maior (13,6%) que mulheres pré-menopausa (6,3%) e homens (7,6%). Não houve diferenças estatisticamente significantes para o fracasso de implantes mandibulares entre os grupos. Com base nesses dados, os autores sugeriram que a deficiência de estrógeno pode ser considerada um fator de risco para o sucesso de implantes osseointegráveis na maxila.

3 PROPOSIÇÃO

O objetivo do presente trabalho foi avaliar a influência de fumaça de cigarro na presença da deficiência de estrógeno sobre o reparo ósseo ao redor de implantes de titânio inseridos em tíbias de ratas.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Seleção dos animais

Foram utilizados quarenta e cinco (45) ratas Wistar, com peso entre 200 e 300g. Os animais foram mantidos durante todo período experimental em gaiolas plásticas (5 animais/gaiola) nas mesmas condições ambientais e alimentares, havendo um pareamento da alimentação, e água *ad libitum*. O protocolo de pesquisa foi submetido e aprovado pelo comitê de ética em pesquisa com animais da Universidade Estadual de Campinas (Protocolo nº 466-3 / ver anexo1).

4.2 Delineamento do estudo

Os animais foram aleatoriamente divididos em três grupos experimentais (n=15), sendo que um dos grupos foi submetido ao regime de exposição à fumaça de cigarro (EFM) a partir do primeiro mês de vida. O procedimento cirúrgico de remoção dos ovários procedeu-se em 30 animais, quando os mesmos se encontravam com três meses, sendo que 15 compuseram o grupo apenas submetido a ovariectomia (OVX) e outros 15 haviam sido previamente submetidos ao regime de exposição à fumaça de cigarro por 2 meses (EFM+OVX). Já o grupo controle (SHAM), foi submetido aos mesmos procedimentos, mas tiveram seus ovários intactos recolocados na posição original com o objetivo de simular o estresse cirúrgico pelo qual passaram todos os animais. Todos animais receberam um implante em uma das tíbias (Figura 1).

IDADE GRUPO	1 MÊS		3 MESES		5 MESES
EFM+OVX		Início da Exposição à Fumaça de Cigarro	Ovariectomia Implante	Continuação da Exposição à Fumaça de Cigarro	Morte
OVX			Ovariectomia Implante		Morte
SHAM			Sham (Ovariectomia Simulada) Implante		Morte

Figura 1: Esquema do delineamento do estudo, que mostra o início da exposição à fumaça, realização das ovariectomias, realização da ovariectomia simulada (SHAM), colocação dos implantes e morte dos animais para os grupos EFM+OVX - exposição à fumaça de cigarro + ovariectomia, OVX - ovariectomia e SHAM - ovariectomia simulada.

4.3 Exposição à fumaça de cigarro

O grupo EFM+OVX foi submetido à exposição à fumaça de 10 cigarros com concentração de 1,3 mg de nicotina, 1,65 mg de alcatrão e 1,52 mg de monóxido de carbono, por três períodos diários de 8 minutos, a partir do primeiro mês de vida até o dia da morte. Sendo que os animais passaram por um período de adaptação, no qual os mesmos foram expostos por 5 minutos no primeiro dia, 6 minutos no segundo dia e 7 minutos no terceiro, sendo a partir de então expostos por 8 minutos. Foi utilizado um recipiente de acrílico transparente, com dimensões de 45 X 25 X 20 cm³, composto por duas câmaras interligadas por um orifício (LE MESURIER *et al.*, 1981; CENDON-FILHA, 1993). Na primeira câmara foram colocados os cigarros acesos e na segunda foram colocados cinco ratos por vez. Por meio de uma bomba de ar, a fumaça foi levada para a segunda câmara e, posteriormente à saturação dessa, a fumaça era expelida para fora da caixa.

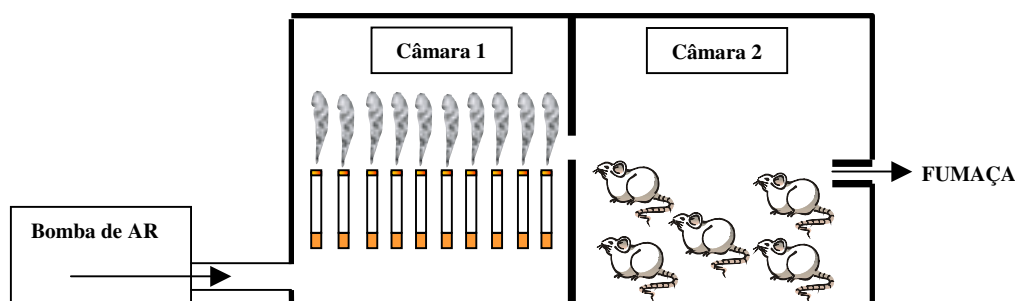


Figura 2: Desenho esquemático representando o mecanismo de exposição à fumaça. Observa-se a câmara 1 onde os 10 cigarros eram posicionados e a câmara dois, onde os 5 animais permaneciam durante a exposição à fumaça de cigarro por 8 minutos.

4.4 Ovariectomia (OVX) e cirurgia simulada (SHAM)

Em idade adulta (3 meses), todos os animais foram pesados e receberam, via intramuscular, uma solução de 1ml/Kg de cloridrato de ketamina (Francotar[®]; Virbac do

Brasil Industria e Comércio LTDA, Roseira, S.P, Brasil) e 0,1ml/kg de cloridrato de xylasina (Virbaxil®; Virbac do Brasil Industria e Comércio LTDA, Roseira, SP, Brasil). Foi feita a tricotomia nas regiões laterais do dorso seguida da anti-sepsia local com álcool iodado. Trinta ratas foram submetidas a ovariectomia, por meio de incisões cutâneas bilaterais com lâmina de bisturi no 15 (Solidor®; Lamedid Comercial e Serviços LTDA, Barueri. SP, Brasil), divulsionamento do tecido muscular e excisão dos ovários (Duarte *et al.*, 2003a,b) (Figura 3). Outras quinze ratas foram submetidas aos mesmos procedimentos, mas tiveram seus ovários intactos recolocados na posição original com o objetivo de simular o estresse cirúrgico pelo qual passariam todos os outros animais. Para sutura muscular foi utilizado um ponto interrompido com fio de seda 3-0 e para sutura cutânea foram usados pontos interrompidos com fio mononylon 4-0 (Ethicon®, Johnson's do Brasil SA, São José dos Campos, SP, Brasil). Para a confirmação do sucesso da ovariectomia, os animais ovariectomizados tiveram suas trompas e útero acessados após a morte, para a verificação de que os mesmos se encontravam atrofiados.

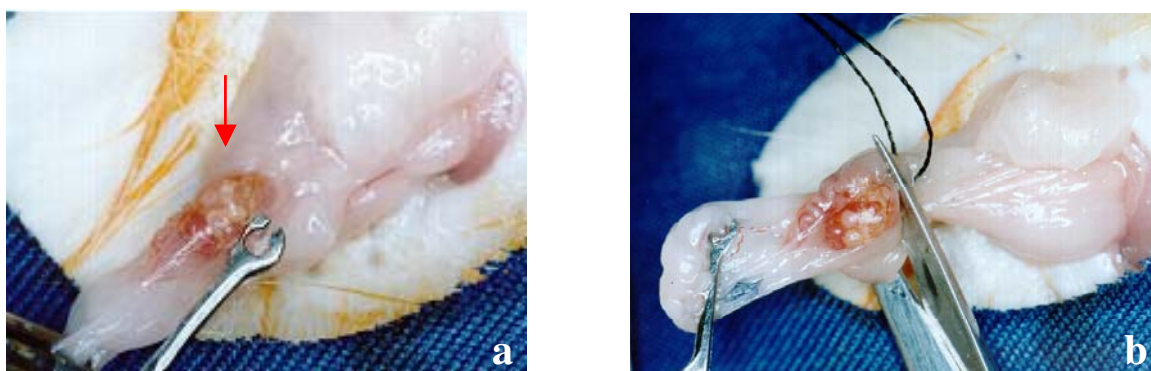


Figura 3: a) Identificação do ovário, estrutura avermelhada apontada pela seta, para realização do procedimento de ovariectomia; b) Ovário amarrado com fio de sutura sendo excisado com uma tesoura.

4.5 Colocação dos implantes

Foram utilizados 45 implantes de titânio comercialmente puro, com superfície usinada, do tipo osseointegrável, rosqueável, com 4,0 mm de comprimento por 2,2 mm de diâmetro (Titanium Fix®, AS Technology Ltda., São José dos Campos, SP, Brasil).

Imediatamente após a ovariectomia os animais foram submetidos à colocação de

implantes. Foram realizadas a tricotomia e anti-sepsia local na região das tíbias com álcool iodado e uma incisão de aproximadamente 1cm com uma lâmina de bisturi nº 15, proporcionando livre acesso à superfície óssea da tíbia. Sob irrigação constante, foi preparado um leito bicortical na tíbia utilizando motor elétrico, contra-ângulo redutor 16:1 (1000 rpm) e broca tipo lança com 2 mm de diâmetro. Os implantes foram posicionados e rosqueados manualmente até que estivessem completamente introduzidos nas corticais. Os tecidos foram reposicionados e suturados com pontos interrompidos com fio mononylon 4-0 (Ethicon®, Johnson's do Brasil SA, São José dos Campos, SP, Brasil). Finalmente os animais receberam dose única de 1ml/kg de antibiótico via intramuscular (Pentabiótico pequeno porte, Laboratórios Wyeth-Whitehall Ltda., São Paulo, SP, Brasil). Nenhuma restrição de movimentação foi imposta aos animais após a cirurgia, os quais foram mantidos em grupos de cinco em cada gaiola durante todo o período experimental.

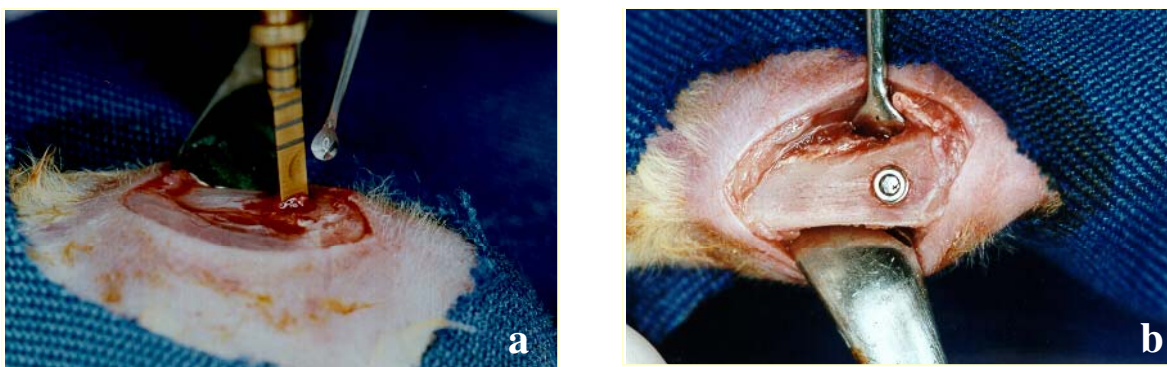


Figura 5: a) Preparo do leito bicortical com broca tipo lança sob irrigação constante; b) Implante de titânio 2,2mm de diâmetro por 4,0 mm de comprimento inserido em posição bicortical.

4.6 Procedimentos histológicos e análise histomorfométrica

Os animais foram mortos sessenta dias após a colocação dos implantes, pelo aprofundamento da anestesia. Os espécimes (tíbias) foram removidos em blocos de tecido ósseo contendo os implantes e fixados em formalina neutra a 4%. Foi realizada a lavagem em água destilada, para posterior desidratação em solução de álcool etílico (60-100%) sob constante agitação. As peças foram infiltradas com soluções gradativas contendo glicolmetacrilato (Technovit 7200®; Heraeus Kulzer GmbH, Wehrheim, Alemanha) e

álcool etílico, finalizando com duas infiltrações de glicolmetacrilato puro, sob constante agitação. Em seguida os espécimes foram incluídos em resina e polimerizados (Technovit 7200®; Heraeus Kulzer GmbH, Wehrheim, Alemanha). Dos blocos de resina, foram obtidas secções não descalcificadas entre 20 a 30 µm de espessura, coradas pelo azul de toluidina a 1% e montados em lâminas.

Com o auxílio de um programa de análise de imagens (Image-Pro®; Media Cybernetics, Silver Spring, MD, EUA), foram avaliados os seguintes parâmetros nos lados direito e esquerdo de cada implante sem que o examinador soubesse a qual grupo o mesmo pertencia: *OA*: porcentagem de osso na região adjacente ao implante (500 µm lateralmente à superfície do implante) (Figura 7); *PR*: porcentagem de preenchimento ósseo dentro dos limites das roscas de cada implante; *CD*: porcentagem de contato ósseo direto com a superfície do implante (Figura 8).

Os parâmetros foram avaliados ao redor de cada implante como um todo, e os dados obtidos agrupados em osso cortical e osso medular para a subsequente análise estatística.

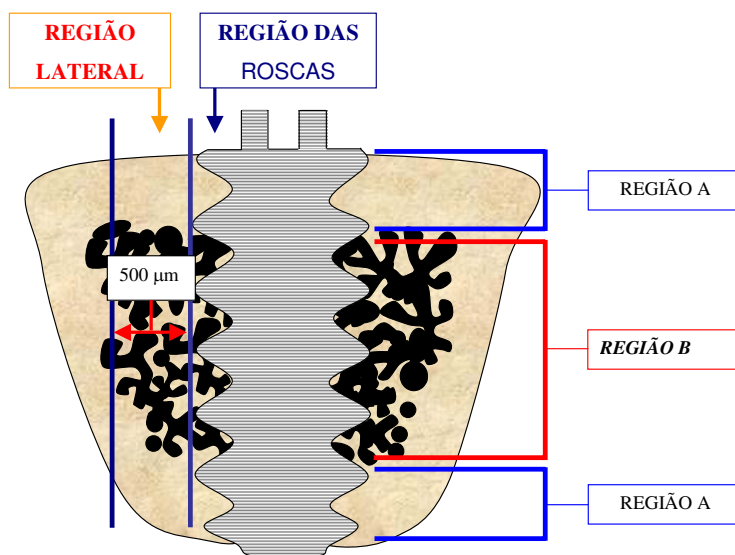


Figura 7: Desenho esquemático representando o osso cortical (região A), osso medular (região B) e a área delimitada de 500 µm para a análise da % de osso na região lateral ao implante (OA).

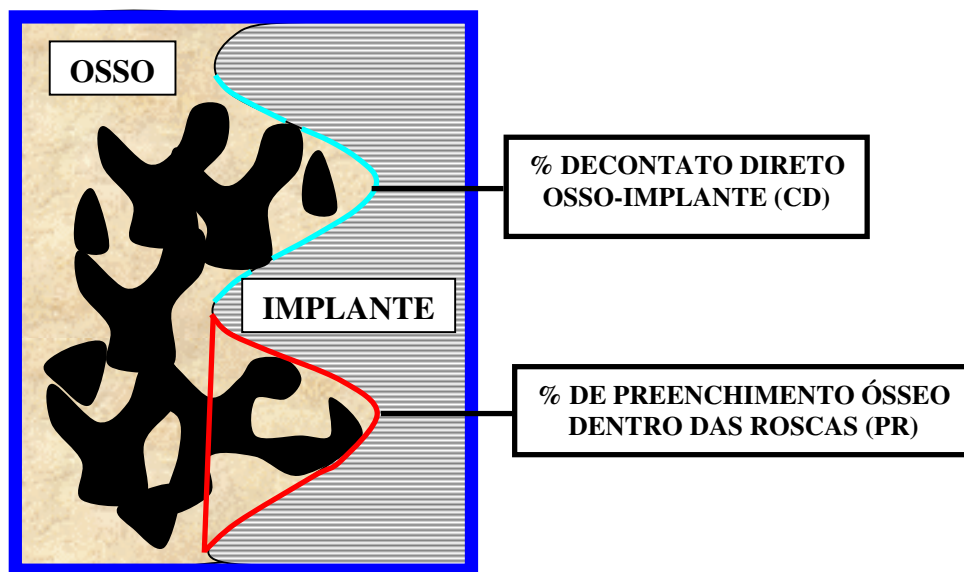


Figura 8: Desenho esquemático representando a área a ser analisada dentro das roscas dos implantes e os dois parâmetros avaliados: % contato direto entre o osso e a superfície do implante (CD) e % de preenchimento ósseo dentro das roscas do implante (PR).

4.7 Análise estatística

Os dados de OA, PR e CD das regiões cortical e medular, foram tabulados e médias representativas foram obtidas para cada grupo de animais para posterior análise estatística. No que se refere à fumaça de cigarro e/ou à deficiência de estrógeno, a hipótese nula foi testada através de uma análise intergrupos (ANOVA - um critério; $\alpha=5\%$), a fim de verificar se houve interferência desses fatores no reparo ósseo em implantes. Quando foram detectadas diferenças estatísticas, o teste de Tukey foi usado para isolar o grupo ou grupos que se diferenciavam um dos outros. Uma análise intergrupo foi utilizada para testar a hipótese de que não havia diferença entre o peso dos animais no início e final do experimento através do teste ANOVA (um critério / $\alpha= 5\%$). Para verificar se havia diferença de peso entre o início e final foi utilizado o Teste t pareado ($\alpha=5\%$).

5 RESULTADOS

5.1 Constatações Clínicas

Comparando-se os períodos inicial e final, todos os animais ganharam peso durante o experimento ($p < 0,05$). No momento das cirurgias e no dia da morte todos os animais apresentaram média de peso sem diferença estatística significativa ($p > 0,05$). As médias inicial e final do peso corpóreo para todos os grupos estão representadas na tabela 1.

Tabela 1- Médias e desvios-padrão do peso antes da cirurgia (dia 90) e no dia da morte (dia 150) dos grupos experimentais, em gramas (g).

	Antes	Depois
SHAM	222,47 $\pm$ 14,11aA	253,36 $\pm$ 19,73aB
OVX	226,54 $\pm$ 7,91aA	251,31 $\pm$ 9,79aB
EFM+OVX	217,37 $\pm$ 13,53aA	252,92 $\pm$ 11,42aB

Médias seguidas de letras minúsculas iguais, em colunas, não diferem estatisticamente (ANOVA - um critério; $\alpha=5\%$). Médias seguidas de letras maiúsculas diferentes, em linhas, diferem estatisticamente pelo teste t ($\alpha=5\%$).

A análise macroscópica dos cornos uterinos confirmou o sucesso da ovariectomia antes da morte, pois no grupo SHAM (ovariectomia simulada) estes se apresentaram róseos e volumosos, enquanto nos demais grupos estavam atróficos e anêmicos (figura 9).

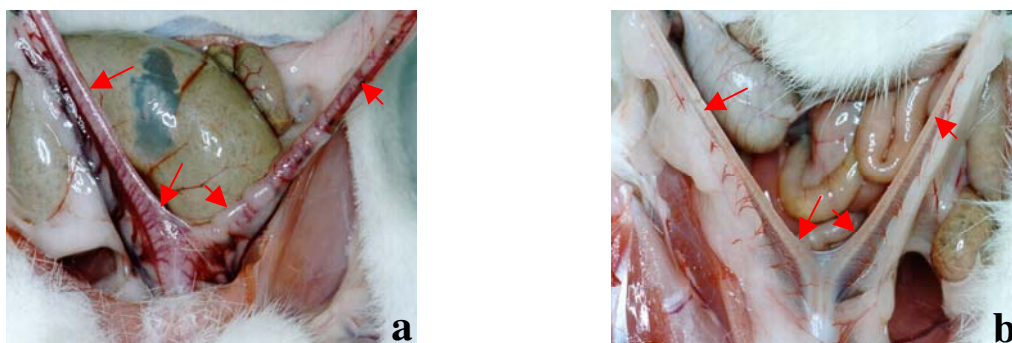


Figura 9: Ilustração do útero após a morte: **a)**Útero encontrado na presença de estrógeno: vascularizado, róseo e volumoso (setas); **b)**Útero encontrado na deficiência de estrógeno: atrófico e anêmico (setas).

5.2 Região cortical (A)

Os dados referentes à *OA*, *PR* e *CD* para a região A apresentaram distribuição normal.

Porcentagem de osso na região adjacente ao implante (OA)

A análise estatística dos dados, quanto à *OA* na região A, detectou diferença estatística significativa ($p < 0,05$) entre o grupo EFM+OVX e os grupos SHAM e OVX, que não diferiram entre si (gráfico 1). A figura 10 ilustra os aspectos histológicos observados nos três grupos.

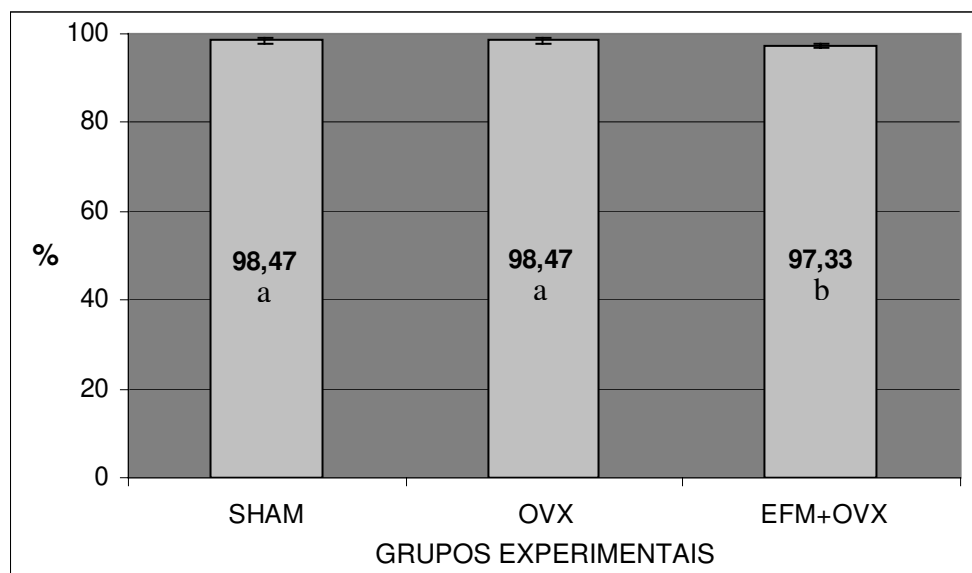


Gráfico 1: Médias e desvios-padrão das porcentagens de densidade óssea na região A para os grupos SHAM, OVX e EFM+OVX. Letras diferentes diferem estatisticamente entre si pelo teste ANOVA (um critério) e teste de Tukey ($\alpha=5\%$).

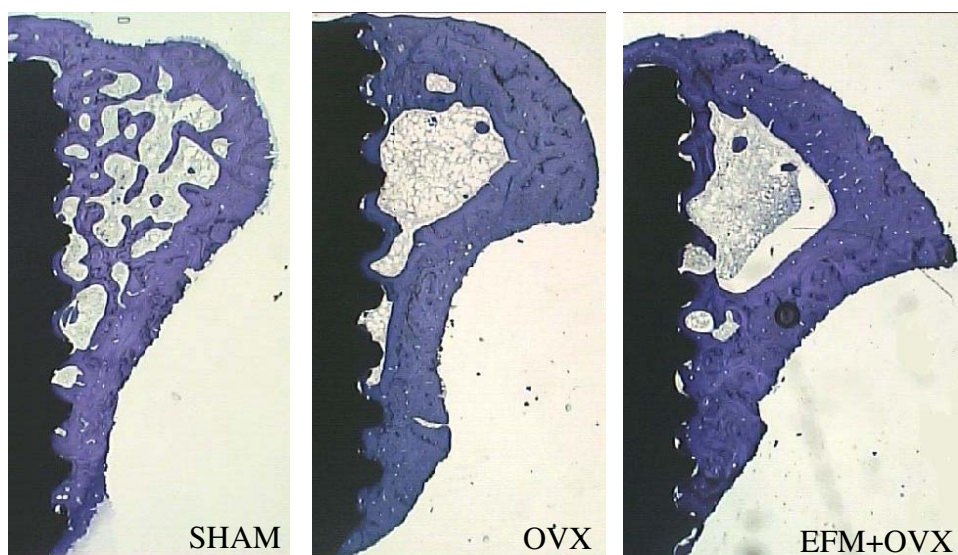


Figura 10: Fotomicrografias ilustrando os aspectos histológicos observados ao redor dos implantes para os grupos SHAM, OVX e EFM+OVX, respectivamente.

Porcentagem de preenchimento ósseo dentro dos limites das roscas de cada implante (PR)

A análise dos dados não demonstrou diferenças estatisticamente significativas entre os grupos ($p > 0,05$). Os valores de PR nessa região foram $86,58 \pm 4,98\%$, $85,51 \pm 5,48\%$, $83,26 \pm 5,52\%$, respectivamente para os grupos SHAM, OVX, EFM+OVX.

Porcentagem de contato ósseo direto com a superfície do implante (CD)

O grupo EFM+OVX apresentou a menor CD quando comparado aos grupos SHAM e OVX ($p < 0,05$), que não diferiram entre si (gráfico 2).

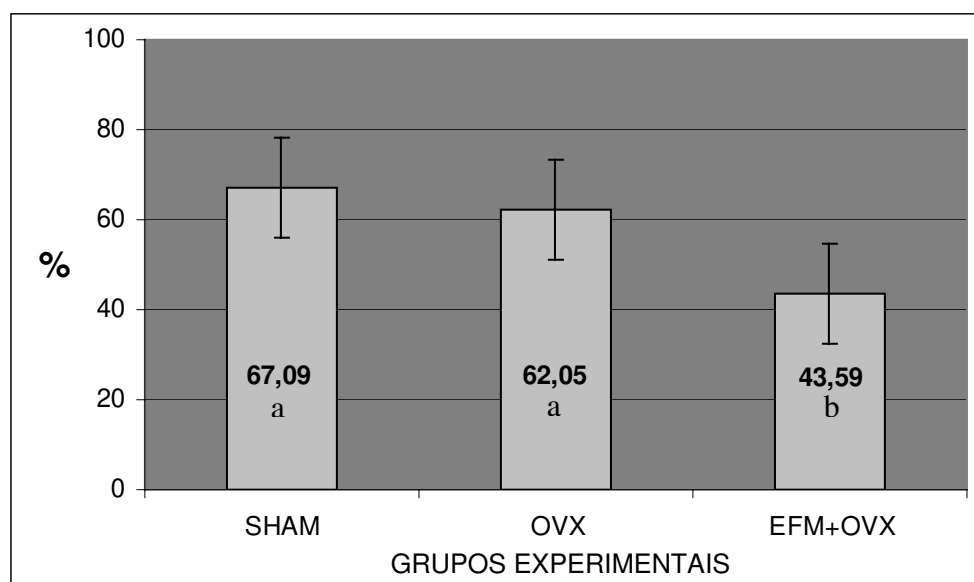


Gráfico 2: Médias e desvios-padrão das porcentagens do contato osso/implante na região A para os grupos SHAM, OVX e EFM+OVX. Letras diferentes diferem estatisticamente entre si pelo teste ANOVA (um critério) e teste de Tukey ($\alpha=5\%$).

5.3 Região medular (B)

Os dados referentes à OA apresentaram distribuição não normal e foram transformados em logaritmo na base 10 para adequação aos parâmetros de normalidade, sendo que os outros parâmetros (PR e CD) apresentaram normalidade.

Porcentagem de osso na região adjacente ao implante (OA)

A análise estatística dos dados, quanto à OA na região B, demonstrou diferenças significativas entre todos os grupos, como mostra o gráfico 3.

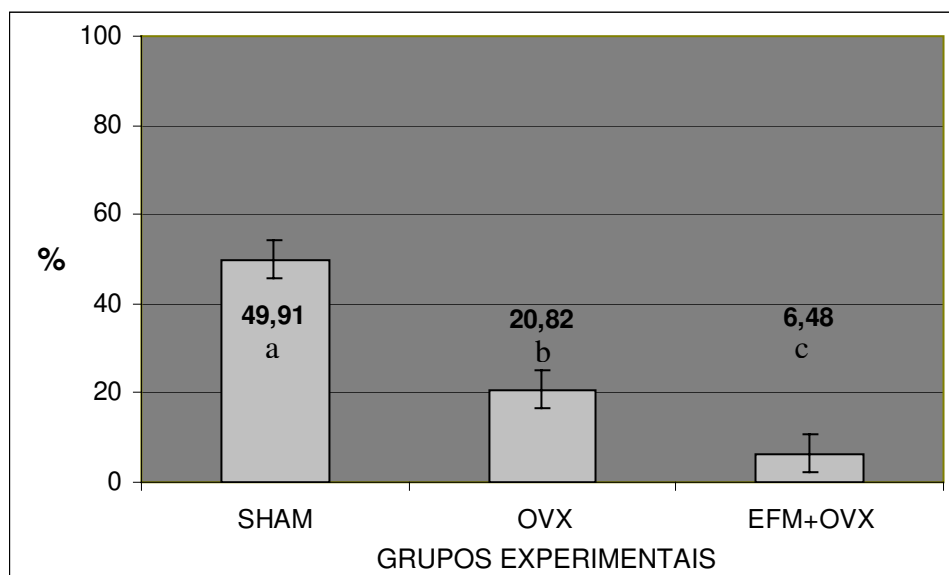


Gráfico 3: Médias e desvios-padrão das porcentagens de densidade óssea na região B para os grupos SHAM, OVX e EFM+OVX. Letras diferentes diferem estatisticamente entre si pelo teste ANOVA (um critério) e teste de Tukey ($\alpha=5\%$).

Porcentagem de preenchimento ósseo dentro dos limites das roscas de cada implante (PR)

Para PR, observou-se uma maior porcentagem de preenchimento no grupo SHAM ($p < 0,05$) quando comparado aos grupos OVX e EFM+OVX, que não deferiram estatisticamente entre si ($p > 0,05$). O gráfico 4 ilustra esses dados.

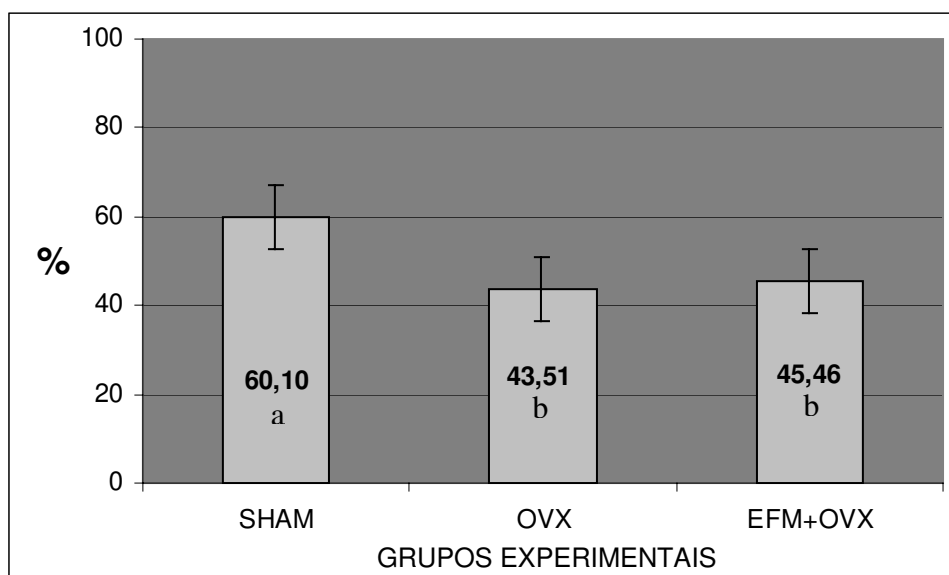


Gráfico 4: Médias e desvios-padrão das porcentagens de preenchimento ósseo dentro dos limites das roscas na região medular para os grupos SHAM, OVX e EFM+OVX. Letras diferentes diferem estatisticamente entre si pelo teste ANOVA (um critério) e teste de Tukey ($\alpha=5\%$).

Porcentagem de contato ósseo direto com a superfície do implante (CD)

A porcentagem de contato osso/implante na região B, apresentou diferença estatística significativa para todos os grupos, como ilustra o gráfico 5.

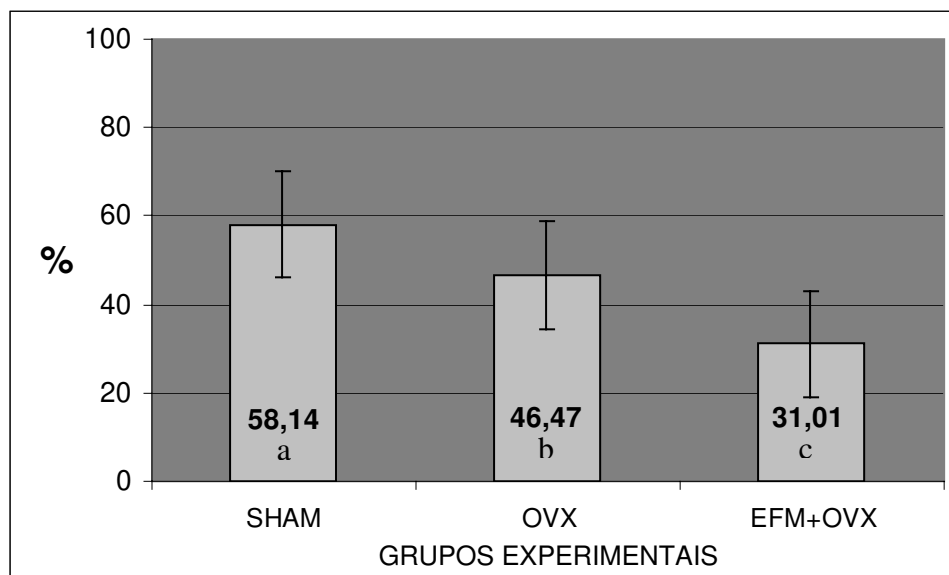


Gráfico 5: Médias e desvios-padrão das porcentagens do contato osso/implante da região medular para os grupos SHAM, OVX e EFM+OVX. Letras diferentes diferem estatisticamente entre si pelo teste ANOVA (um critério) e teste de Tukey ($\alpha=5\%$).

6 DISCUSSÃO

O consumo de cigarros encontra-se entre os fatores mais associados ao fracasso de implantes osseointegrados (Chuang *et al.*, 2002; McDermott *et al.*, 2003; Feloutzis *et al.*, 2003; Karioussis *et al.*, 2004). Apesar de ainda existirem poucos estudos clínicos que confirmem a hipótese da osteoporose agir de forma negativa na osseointegração (August *et al.*, 2001), sabe-se que a qualidade óssea é um fator de fundamental importância para o sucesso da terapia com implantes (Engquist *et al.*, 1988; Friberg *et al.*, 1991; Hutton *et al.*, 1995). Estudos em animais e um estudo clínico reportam paralelamente o efeito negativo da deficiência de estrógeno sobre densidade óssea e no processo de reparo ósseo ao redor de implantes (Yamazaki *et al.*, 1999; Pan *et al.*, 2000; August *et al.*, 2001; Fini *et al.*, 2002; Duarte *et al.*, 2003a, b).

Na literatura foi relatado o efeito negativo de ambas as condições (exposição à fumaça de cigarro e deficiência de estrógeno) sobre o reparo ósseo ao redor de implantes, apenas de forma isolada (Nociti *et al.* 2002a, b, c; Duarte *et al.* 2003a, b). Dessa forma, o presente estudo visou adicionar informações acerca da influência da exposição à fumaça de cigarro na presença da deficiência de estrógeno sobre o reparo ósseo ao redor de implantes dentais, demonstrando haver um efeito negativo da mesma sobre o tecido ósseo pré-existente e sobre o tecido neoformado.

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), ao contrário do que ocorre nos países desenvolvidos, nos países em desenvolvimento, como o Brasil, têm sido verificada uma elevação nas taxas de consumo de cigarro (WHO, 2002). Nos Estados Unidos, cerca de 13-18% das mulheres acima de 50 anos têm osteoporose e entre 37-50 % apresentam osteopenia. Estima-se, ainda, que ¼ da população acima de 50 anos apresente perda óssea mineral de 5-8% ao ano nos países desenvolvidos. Associando esses dados ao aumento da expectativa de vida, acredita-se que um aumento no número de indivíduos, fumantes ou não, com osteoporose ou osteopenia venha a aumentar ao longo dos anos, aumentando a necessidade de compreensão do comportamento da reparação óssea ao redor de implantes nesse segmento da população (Lugero *et al.*, 2000).

Inicialmente utilizado por Ueng *et al.* (1997, 1999) para avaliar o efeito dos componentes da fumaça de cigarro sobre o reparo ósseo, o modelo de exposição à fumaça

de cigarro provou ser capaz de promover alterações na reparação após distração osteogênica em coelhos, diminuindo a mineralização óssea. Estudos recentes utilizando um modelo semelhante (Nociti *et al.* 2002a, b; César Neto *et al.* 2004) reportaram os efeitos negativos da inalação intermitente da fumaça de cigarros sobre o reparo ósseo ao redor de implantes, na densidade do osso mandibular e na progressão da doença periodontal induzida em ratos, sendo ainda reportado pelo mesmo grupo de pesquisadores (César Neto *et al.* 2003) que o presente modelo de inalação de fumaça proporciona elevados níveis plasmáticos de cotinina e nicotina, produzindo níveis semelhantes aos encontrados em pessoas que consomem cerca de 10-20 cigarros/dia (Gonzalez *et al.* 1996). Da mesma forma, o presente trabalho identificou o efeito deletério da fumaça de cigarros na presença da deficiência de estrógeno, confirmando a validade do modelo.

No que tange ao modelo da indução da deficiência de estrógeno por meio da ovariectomia, inúmeros estudos tem reportado resultados que permitem estabelecer um paralelo com o quadro de osteoporose em mulheres com idade avançada. Apesar da remoção dos ovários causar uma interrupção abrupta na produção do estrógeno, fato que não ocorre na osteoporose relacionada ao avanço da idade, esse modelo promove uma osteopenia qualitativamente similar à observada em humanos (Wronski *et al.*, 1986; Chow *et al.*, 1992; Li & Nishimura, 1994, Sims *et al.*, 1996). Sendo ainda observado o extenso uso desse modelo nos estudos que pesquisaram a influência da deficiência do estrógeno e da osteoporose no reparo ósseo ao redor de implantes (Yamazaki *et al.*, 1999; Pan *et al.*, 2000; Turner, 2001; Fini *et al.*, 2002; Nociti *et al.*, 2002; Ozawa *et al.*, 2002; Tresguerres *et al.*, 2002; Duarte *et al.*, 2003; Narai *et al.*, 2003; Cho *et al.*, 2004; Qi *et al.*, 2004). Dessa forma, o presente estudo constatou os efeitos deletérios da ovariectomia na qualidade óssea ao redor de implantes em tibia de ratas principalmente na região medular, estando de acordo com o estudo de Duarte *et al.* (2003).

O presente trabalho não utilizou um grupo exposto apenas à fumaça de cigarro, haja vista que estudos prévios demonstraram o efeito negativo do mesmo sobre o reparo ósseo ao redor de implantes (Nociti *et al.*, 2002a,b; César Neto *et al.*, 2003).

Jones & Triplett (1992) foram os primeiros a identificar o consumo de cigarros como potencial fator de risco para o sucesso de implantes osseointegrados em humanos.

Confirmando essa hipótese, Bain & Moy (1993), publicaram taxas de insucesso de implantes significativamente maiores em fumantes que em não-fumantes. Outros estudos corroboraram com tais achados, determinando que o hábito de fumar representa um risco ao sucesso de implantes dentais (De Bruyn & Collaert, 1994; Gorman *et al.*, 1994; Lemons *et al.*, 1997; Minsk & Polson, 1998; Kan *et al.*, 1999; Keller *et al.*, 1999; Lambert *et al.*, 2000; Wallace, 2000; Hultin *et al.*, 2000; Geurs *et al.*, 2001; Widmark *et al.*, 2001; Vehemente *et al.*, 2002; Schwartz-Arad *et al.*, 2002; Van Steenberghe *et al.*, 2002; Chuang *et al.*, 2002; McDermott *et al.*, 2003; Feloutzis *et al.*, 2003; Karioussis *et al.*, 2004). Além do consumo de cigarro estar associado a uma maior perda óssea periimplantar (Haas *et al.*, 1996; Lindquist *et al.*, 1997; Hultin *et al.*, 2000; Geurs *et al.*, 2001; Schwartz-Arad *et al.*, 2002; Karioussis *et al.*, 2004).

No que se refere à qualidade óssea, certa atenção tem sido dada aos distúrbios que, de alguma forma, afetam o tecido ósseo, reduzindo sua massa e densidade, sendo a osteoporose a doença osteometabólica mais freqüentemente detectada em humanos. Segundo o critério de classificação da OMS (1994), a osteoporose caracteriza-se por uma redução da massa óssea ou osteopenia onde a densidade óssea mineral encontra-se de 1-2,5 vezes menor que em indivíduos jovens. Essa redução da densidade é quase duas vezes maior na região medular que na cortical. Sendo que em mulheres na pós-menopausa, a queda na densidade acelera 1% na cortical e 6% na medular (Wakley & Baylink, 1987).

A maxila, constituída, em grande parte, por osso medular, estaria mais susceptível a uma rápida e severa atrofia que a mandíbula, constituída principalmente por osso cortical (Roberts *et al.*, 1992). Um comportamento semelhante foi observado histologicamente no presente estudo, onde as alterações promovidas pela deficiência de estrógeno foram mais severas na região medular.

Apesar de relatos de casos clínicos não terem demonstrado interferência da osteoporose na taxa de sucesso de implantes osseointegrados (Dao *et al.*, 1993; Fujimoto *et al.*, 1996; Frieberg, 1994), um estudo mais recente de August *et al.* (2001), reportou que na maxila a deficiência de estrógeno pode ser considerada um fator de risco para o sucesso de implantes osseointegráveis. Tais observações clínicas são suportadas por estudos histológicos prévios (Motohashi *et al.*, 1999; Pan *et al.*, 2000; Nociti *et al.*, 2002; Duarte *et*

al., 2003a, b; Qi *et al.* 2004; Colmanetti *et al.* 2004) e pelo presente trabalho, onde os valores de OA, PR e CD na região medular foram estatisticamente inferiores no grupo OVX, quando comparado ao grupo SHAM.

Como o presente modelo experimental não mimetiza os efeitos locais do cigarro e a influência de cargas protéticas sobre os implantes, é impossível estabelecer um paralelo direto com a clínica.

Entretanto, estudos relatam a importância da qualidade óssea para o sucesso dos implantes. Com isso podemos sugerir que a redução da qualidade óssea frente à exposição à fumaça de cigarro na presença da deficiência de estrógeno pode oferecer risco ao sucesso dos implantes devido ao suporte ósseo inadequado. Apoiando essa hipótese, Ekfeldt *et al.* (2001), verificaram que pacientes fumantes apresentaram taxa de insucesso de implantes significativamente maior após a reabilitação protética do que antes da instalação das próteses. Além disso, Haas *et al.* (1996), reportaram um aumento significativo do índice de sangramento, profundidade de bolsa peri-implantar e perda óssea no grupo de fumantes submetidos à colocação de implantes.

O hábito de fumar tem sido relacionado à redução da massa óssea, podendo ainda ser considerado um fator de risco para o desenvolvimento precoce da osteoporose (Law & Hackshaw, 1997; Cornuz *et al.*, 1999). Alguns mecanismos de ação, como o efeito tóxico direto sobre os osteoblastos e fibroblastos (Ramp *et al.*, 1991), redução da absorção de cálcio, (Krall & Dawson-Hughes, 1999), alteração das gônadas e dos hormônios da adrenal e redução da reprodutividade ao longo dos anos causando o aparecimento precoce da osteoporose, tem sido reportados (Michnoviez *et al.*, 1986; Baron *et al.*, 1995). Law & Hackshaw (1997), através de uma meta-análise, demonstraram haver uma elevação substancial no risco de fratura óssea em mulheres fumantes, observando que a redução na densidade óssea ocorreu de forma cumulativa, atingindo o valor de 2% a cada 10 anos e chegando a 6% aos 80 anos.

Recentemente, efeitos da associação do consumo de cigarro e da deficiência de estrógeno foram avaliados no osso alveolar. Payne *et al.* (2000) relataram que mulheres fumantes na pós-menopausa podem apresentar uma maior susceptibilidade à perda de altura e densidade óssea que as não-fumantes, além de perda óssea alveolar. Portanto, os dados

que avaliaram a qualidade e densidade óssea ao redor de implantes no presente trabalho, corroboram com a hipótese de que o hábito de fumar pode atuar potencializando os efeitos da osteoporose. Os resultados do presente estudo são os primeiros a demonstrar, em nível histológico, uma influência negativa da fumaça de cigarro associada à deficiência de estrógeno na região medular e cortical adjacente a implantes de titânio.

Entretanto, existe um número limitado de estudos avaliando clinicamente a influência da osteoporose, da deficiência de estrógeno e da associação desses fatores com o consumo de cigarro na sobrevivência de implantes de titânio. Em vista disso, mais estudos são necessários para avaliar clinicamente o evento biológico documentado em nível histológico. Em um dos poucos estudos que avaliaram a presença de ambos os fatores, Minsk & Polson (1998), através de uma avaliação retrospectiva de 450 implantes colocados em 116 mulheres na pós-menopausa, observaram que o consumo de cigarros aumentou significativamente a taxa de falhas dos implantes, mesmo em pacientes submetidas à terapia de reposição hormonal.

Apesar da necessidade de estudos clínicos longitudinais da sobrevida de implantes em pacientes fumantes na pós-menopausa, é prudente que cuidados quanto à condição sistêmica, especialmente no que se refere a pacientes com presença ou risco de desenvolvimento de doença osteometabólica, sejam tomados antes da instalação de implantes, como proposto por Cooper (2000) e Beikler *et al.* (2003), onde a qualidade óssea deve ser sempre considerada e avaliada no perfil de risco do indivíduo.

7 CONCLUSÃO

Conclui-se que, dentro dos limites deste estudo, a exposição à fumaça de cigarro amplificou o efeito da deficiência de estrógeno, prejudicando a qualidade e o reparo ósseo ao redor de implantes de titânio inseridos em tíbias de ratas ovariectomizadas.

REFERÊNCIAS*

- Adell R. The surgical principles of osseointegration. In: Worthington P, Branemark PI. *Advanced osseointegration surgery: Applications in the maxillofacial region*. 1992: p. 94-107.
- Adell R, Lekholm U, Rockler B, Branemark PI. A 15-year study of osseointegrated implants in the treatment of edentulous jaw. *Int J Oral Surg*. 1981; 10(6): 387-416.
- August M, Chung K, Chang Y, Glowacki J. Influence of Estrogen Status On Endosseous Implant Osseointegration. *J Oral Maxillofac Surg*. 2001; 59(11): 1285-1289 Discussion 1290-1291.
- Bain CA. Smoking and implant failure: Benefits of a smoking cessation protocol. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1996; 11: 756-759.
- Bain CA., Moy PK. The association between the failure of dental implants and cigarette smoking. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1993; 8: 609-615.
- Baron JA, Comi RJ, Cryns V, Brinck-Johnsen T, Mercer NG. The effect of cigarette smoking on adrenal cortical hormones. *J Pharmacol Exp Ther*. 1995; 272: 151-115.
- Becker W, Hujoel PP, Becker BE, Willingham H. Osteoporosis and implant failure: an exploratory case-control study. *J Periodontol*. 2000; 71(4): 625-631.
- Beikler T, Flemming TF. Implants in the medically compromised patient. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2003; 14(4): 305-316.
- Branemark PI, Hansson BO, Adell R, Breine U, Lindstrom J, Hallen O. *et al*. Osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. Experience from a 10-year period. *Scand J Plast Reconstr Surg*. 1977; 11 Suppl 16: 1-132.
- Branemark PI, Adell R, Breine U, Hansson BO, Lindstrom J, Ohlsson A. Intra-osseous anchorage of dental prostheses. I. Experimental studies. *Scand J Plast Reconstr Surg*. 1969; 3(2): 81-100.
- Broulik PD., Jarab J. The effect of chronic nicotine administration on bone mineral content in mice. *Horm Metab Res*. 1993; 25(4): 219-221.

* De acordo com a norma da UNICAMP/FOP, baseada no modelo Vancouver. Abreviatura dos periódicos em conformidade com o Medline.

Cattaneo V, Cetta G, Rota C, Verzzoni F, Rota MT, Gallanti A. *et al.* Volatile components of cigarette smoke: effect of acrolein and acetaldehyde on human gingival fibroblasts in vitro. *J Periodontol.* 2000; 71(3): 425-432.

Cendon-Filha S.P. *Enfisema pulmonar: Modelo experimental em ratos expostos a fumaça de cigarro.* [Tese]. São Paulo: Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, 1993.

César-Neto JB, Benatti BB, Haiter-Neto F, Salum EA, Nociti Jr. FH. Smoking cessation may present a positive impact on mandibular bone quality and periodontitis-related bone loss. A study in rats. *J Periodontol.* (Aceito para publicação 2004a).

César-Neto JB, Benatti BB, Salum EA, Nociti Jr. FH. Bone density around titanium implants may benefit from quitting smoking. A histologic study in rats. *Int J Oral Maxillofac Implants.* No prelo 2004b.

César-Neto JB, Duarte PM, Sallum EA, Barbieri D, Moreno Jr. H, Nociti Jr. FH. A comparative study on the effect of nicotine administration and cigarette smoke inhalation on bone healing around titanium implants. *J Periodontol.* 2003; 74: 1454-1459.

Cho P, Schneider GB, Krizan K, Keller JC. Examination of the bone-implant interface in experimentally induced osteoporotic bone. *Implant Dent.* 2004; 13(1): 79-87.

Chow J, Tobias JH, Colston KW, Chambers TJ. Estrogen maintains trabecular bone volume in rats not only by suppression of bone resorption but also by stimulation of bone formation. *J Clin Invest.* 1992 Jan; 89(1): 74-78.

Chuang SK, Wei LJ, Douglas CW, Doson TB. Risk factors for dental implant failure: A strategy for the analysis of clustered failure-time observations. *J Dent Res.* 2002; 81(8): 572-577.

Colmaneti A, Pereira KF, Chopard RP. New bone formation in the female rabbit tibia. *Bras Oral Res.* 2004; 18(3): 224-227.

Cornuz J, Feskanich D, Willett WC, Colditz GA. Smoking, smoking cessation and risk of hip fracture in women. *Am J Med.* 1999; 106: 311-314.

Dao TT, Anderson JD, Zarb GA. Is osteoporosis a risk factor for osseointegration of dental implants? *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1993; 8(2): 137-144.

De Bruyn H., Collaert B. The effect of smoking on early implant failure. *Clin Oral Implants Res.* 1994; 5(4): 260-264.

Duarte PM, César Neto JB, Gonçalves PF, Sallum EA, Nociti Jr.. FH. Estrogen deficiency affects bone healing around titanium implants. A histometric study in rats. *Implant Dentistry*. 2003a; 12: 340-345.

Duarte PM, César Neto JB, Sallum AW, Sallum EA, Nociti Jr.. FH. Effect of estrogen and calcitonin therapies on bone density in a lateral area adjacent to implants in the tibiae of ovariectomized rats. *J Periodontol*. 2003b; 74(11): 1618-1624.

Eckfeldt A, Christiansson U, Eriksson T, Linden U, Lundqvist S, Rundcrantz T. *et al*. A retrospective analysis of factors associated with multiple implant failures in maxillae. *Clin Oral Implants Res*. 2001; 12(5): 462-474.

Engquist B, Bergendal T, Kallus T, Linden U. A retrospective multicenter evaluation of osseointegrated implants supporting overdentures. *International Journal of Oral and Maxillofacial Implants*. 1988; 3: 129-134.

Eriksson A, Albrektsson T, Grane B, McQueen D. A vital-microscopic description of heat effects. *Int J Oral Surg*. 1982; 11(2): 115-121.

Minsk L & Polson AM. Dental implant outcomes in postmenopausal women undergoing hormone replacement. *Compend Contin Educ Dent*. 1998; 19(9): 8598-62,864; quiz866.

Esposito M, Hirsch JM, Lekholm U, Thomsen P. Biological Factors contributing to failures of osseointegrated oral implants. (II) Etiopathogenesis. *Eur J Oral Sci*. 1998; 106(3): 721-764.

Feloutzis A, Lang NP, Tonetti MS, Bürgin W, Brägger U, Buser D, *et al*. IL-1 gene polymorphism and smoking as risk factors for peri-implant bone loss in a well-maintained population. *Clin. Oral Impl. Res*. 2003; 14: 10-17.

Fini M, Giavaresi G, Rimondini L, Giardino R. Titanium alloy osseointegration in cancellous and cortical bone of ovariectomized animals: Histomorphometric and bone hardness measurements. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2002; 17(1): 28-37.

Friberg B, Jemt T, Lekholm U. Early failures in 4641 consecutively placed Branemark dental implants: a study from stage one surgery to the connection of the complete prostheses. *Int J Oral and Maxillofac Implants*. 1991; 6: 142-146.

Friberg B, Ekestubbe A, Mellstrom D, Sennerby L. Branemark implants and osteoporosis: A clinical exploratory study. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2001; 3(1): 50-56.

Friberg B. Treatment with dental implants in patients with severe osteoporosis: A case report. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 1994; 14(4): 348-353.

Fujimoto T, Niimi A, Nakai H, Ueda M. Osseointegrated implants in a patient with osteoporosis: A case report. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1996; 11: 539-542.

Fung YK, Iwaniec U, Cullen DM, Akhter MP, Haven MC, Timmins P. Long-term effects of nicotine on bone and calciotropic hormones in adult female rats. *Pharmacol Toxicol*. 1999; 85(4): 181-187.

Geurs NC, Wanh IC, Shulman LB, Jeffcoat MK. Retrospective radiographic analysis of sinus graft and implant placement procedures from the academy of osseointegration consensus conference on sinus Grafts. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2001; 21(5): 517-523.

Gonzalez YM, De Nardin A, Grossi SG, Machtei EE, Genco RJ, De Nardin E. Serum cotinine levels, smoking, and periodontal attachment loss. *J Dent Res*. 1996; 75: 796-802.

Gorman LM, Lambert PM, Morris HF, Ochi S, Winkler S. The effect of smoking on implant survival at second-stage surgery: DICRG Interim Report n. 5. *Dental Implant. Implant Dent*. 1994; 3(3): 165-168.

Guo X, Wang WP, Ko JK, Cho CH. Involvement of neutrophils and free radicals in the potentiating effects of passive cigarette smoking on inflammatory bowel disease in rats. *Gastroenterology*. 1999; 117(4): 884-892.

Guyton AC. *Tratado De Fisiologia Médica* 8. ed. Rio De Janeiro: Guanabara Koogan; 1992. p.776.

Haas R, Haimbock W, Mailath G, Watzek G. The relationship of smoking on peri-implant tissue: a retrospective study. *J Prosthet Dent*. 1996; 76(6): 592-596.

Hara T, Hayashi K, Nakashima Y, Kanemaru T, Iwamoto Y. The Effect Of Hydroxyapatite coating on the bonding of bone to titanium implants in the femora of ovariectomised rats. *J Bone Joint Surg Br*. 1999; 81(4): 705-709.

Hayashi K, Uenoyama K, Mashima T, Sugioka Y. Remodeling of bone around hydroxyapatite and titanium in experimental osteoporosis. *Biomaterials*. 1994; 15(1): 11-16.

Heaney RP. Nutrition and risk for osteoporosis. In: Marcus R, Feldman D, Kelsey J, editors. *Osteoporosis*. San Diego: Academic Press; 1996. p. 483-509.

Hollinger JO, Schmitt JM, Hwang K, Soleymani P, Buck D. Impact of nicotine on bone healing. *J Biomed Mat Res*. 1999; 45(4): 294-301.

Hultin M, Fisher J, Gustafsson A, Kallus T, Klinger B. Factors affecting late fixture loss and marginal bone loss around teeth and dental implants. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2000; 2(4): 203-208.

Hutton JE, Heath MR, Chai JY, Hutton JE, Heath MR, Chai JY, *et al*. Factors related to success and failure rates at 3-year follow-up in a multicenter study of overdentures supported by Branemark implants. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1995; 10(1): 33-42.

Iyer S, Weiss C, Mehta A. Effects of drill speed on heat production and quality of bone formation in dental implant osteotomies. Part II: relationship between drill speed and healing. *Int J Prosthodont*. 1997; 10(6): 536-540.

Jaffin RA., Berman C L. The Excessive Loss of branemark fixtures in type IV bone: A 5-year analysis. *J Periodontol*. 1991; 62(1): 2-4.

Jilka RL, Hangoc G, Girasole G, Passeri G, Williams DC, Abrams JS, *et al*. Increased osteoclast development after estrogen loss: Mediation by interleukin-6. *Science*. 1992; 257(5066): 88-91.

Jones JD, Lupori J, Van Sickels JE, Gardner W. A 5-year comparison of hydroxyapatite-coated titanium plasma-sprayed and titanium plasma-sprayed cylinder dental implants. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1999; 87(6): 649-652.

Jones JK., Triplett RG. The relationship of cigarette smoking to impaired intraoral wound healing: A review of evidence and implications for patient care. *J Oral Maxillofac Surg*. 1992; 50(3): 237-240.

Kan JY, Rungcharassaeng K, Lozada JL, Goodacre CJ. Effects of smoking on implant success in grafted maxillary sinuses. *J Prosthet Dent*. 1999; 82(3): 307-311.

Karoussis IK, Müller S, Salvi GE, Heitz-Mayfield LJA, Brägger U, Lang NP. Association between periodontal and peri-implant conditions: a 10-year prospective study. *Clin Oral Impl Res*. 2004; 15: 1-7.

Keller EE, Tolman DE, Eckert SE. Maxillary antral-nasal inlay autogenous bone graft reconstruction of compromised maxilla: a 12-year retrospective study. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1999; 14: 707-721.

Keller JC, Stewart M, Roehm M, Schineider GB. Osteoporosis-like bone conditions affect osseointegration of implants. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2004; 19(5): 687-694.

Kleerekoper M., Avioli L. Evaluation and treatment of post-menopause osteoporosis. In: Favus M, editor. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 2nd ed. New York: Raven Press; 1993. p. 223-228.

Krall EA., Dawson-Hughes B. Smoking increases bone loss and decreases intestinal calcium absorption. *J Bone Min Res.* 1999; 14: 215-220.

Lambert PM, Morris HF, Ochi S. Positive effect of surgical experience with implants on second-stage implant survival. *J Oral Maxillofac Surg.* 1997; 55 Suppl.5: 12-18.

Law MR & Hackshaw AK. A meta-analysis of cigarette smoking, bone mineral density and risk of hip fracture: recognition of a major effect. *BMJ.* 1997; 315: 841-846.

Lemons JE, Laskin DM, Roberts WE, Tarnow DP, Shipman CJr., Packzkowsky C. *et al.* Changes in patient screening for a clinical study of dental implants after increased awareness of tobacco use as risk factor. *J Oral Maxillofac Surg.* 1997; 55(12) Suppl 5: 72-75.

Li X., Nishimura I. Altered bone remodeling pattern of the residual ridge in ovariectomized rats. *J Prosthet Dent.* 1994; 72(3): 324-230.

Lindquist LW, Carlsson GE, Jemt T. Association between marginal bone loss around osseointegrated mandibular implants and smoking habits: A 10-year follow-up study. *J Dent Res.* 1997; 76(10): 1667-1674.

Lindquist LW, Carlsson GE, Jemt T. A prospective 15-year follow-up study of mandibular fixed prostheses supported by osseointegrated implants. Clinical results and marginal bone loss. *Clin Oral Implants Res.* 1996; 7(4): 329-336.

Lugero GG, De Falco Caparbo V, Guzzo ML, Konig BJr., Jorgetti V. Histomorphometric evaluation of titanium implants in osteoporotic rabbits. *Implant Dent.* 2000; 9(4): 303-309.

McDermott NE, ChuangSK, Woo VV, Dodson TB. Complications of dental implants: identification, frequency, and associated risk factors. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2003; 18(6): 848-855.

Merickse-Stern R, Aerni D, Geering AH, Buser D. Long-term evaluation of non-submerged Hollow Cylinder implants. Clinical and radiographic results. *Clin Oral Implants Res.* 2001; 12(3): 252-259.

Michnoviez JJ, Hershcourt RJ, Nagamona H, Bradlow HL, Fishman J. Increased 2-hydroxylation estradiol as a possible mechanism for the anti-estrogenic effect of cigarette smoking. *N Eng J Med.* 1986; 315: 1305-1309.

Minsk L., Polson AM. Dental implant outcomes in postmenopausal women undergoing hormone replacement. *Compend Contin Educ Dent.* 1998; 19(9): 859-862.

Mori H, Manabe M, Kurachi Y, Nagumo M. Osseointegration of dental implants in rabbit bone with low mineral density. *J Oral Maxillofac Surg.* 1997; 55: 351-361.

Morris Hf, Manz MC, Tarolli JH. Success of multiple endosseous dental implant designs to second-stage surgery across study sites. *J Oral Maxillofac Surg.* 1997; 55(12 Suppl 5): 76-82.

Mosely LH., Finseth F. Cigarette smoking: impairment of digital blood flow and wound healing in the hand. *Hand.* 1977; 9(2): 97-101.

Motohashi M, Shiota T, Tokugawa Y, Ohno K, Michi K, Yamaguchi A. Bone reactions around hydroxyapatite-coated implants in ovariectomized rats. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1999; 87(2): 145-152.

Naert I, Koutsikakis G, Duyck J, Quirynen M, Jacobs R, Van Steenberghe D. Biologic outcome of single-implant restorations as tooth replacements: A long-term follow-up study. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2000; 2(4): 209-218.

Narai S., Nagahata S. Effects of alendronate on removal torque of implants in rats with induced osteoporosis. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2003; 18(2): 218-223.

Nociti Jr. FH, César Neto JB, Carvalho MD, Sallum EA. Bone density around titanium implants may be influenced by intermittent cigarette smoke inhalation: A histometric study in rats. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2002 a; 17(3): 347-352.

Nociti Jr., FH, César Neto JB, Carvalho MD, Sallum EA, Sallum AW. Intermittent cigarette smoke inhalation may affect bone volume around titanium implants in rats. *J Periodontol.* 2002 b; 73(9): 982-988.

Nociti Jr., FH, Nogueira-Filho GR, Primo MT, Machado MA, Tramontina VA, Barros SP, et al. The influence of nicotine on the bone loss rate in ligature-induced periodontitis. A histometric study in rats. *J Periodontol.* 2000; 71(9): 1460-1464.

Nociti Jr.. FH, Nogueira-Filho GR, Tramontina VA, Machado MA, Barros SP, Sallum EA. Histometric evaluation of the effect of nicotine administration on periodontal breakdown. *J Periodont Res.* 2001; 36(6): 361-366.

Nociti Jr., FH, Sallum AW, Sallum EA, Duarte PM. Effect of estrogen replacement and calcitonin therapies on bone around titanium implants placed in ovariectomized rats: A Histometric Study. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2002 c; 17: 786-792.

Oikarinen K, Raustia AM, Hartikainen M. General and local contraindications for endosseal implants – An epidemiological panoramic radiograph study in 65-year-old subjects. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1995; 23(2): 114-118.

Ozawa S, Ogawa T, Iida K, Sukotjo C, Hasegawa H, Nishimura RD, Nishimura I. Ovariectomy Hinders The early stage of bone-implant integration: Histomorphometric, biomechanical, and molecular analyses. *Bone.* 2002; 30(1): 137-143.

Pan J, Shiota T, Ohno K, Michi K. Effect of ovariectomy on bone remodeling adjacent to hydroxyapatite-coated implants in the tibia of mature rats. *J Oral Maxillofac Surg.* 2000; 58(8): 877-882.

Parr GR, Gardner LK, Toth RW. Titanium: The mystery metal of implant dentistry. dental materials aspects. *J Prosthet Dent.* 1985; 54(3): 410-414.

Payne JB, Reinhardt RA, Nummikoski PV, Dunning DG, Patil KD. The association of cigarette smoking with alveolar bone loss in postmenopausal females. *J Clin Periodontol.* 2000; 20: 658-664.

Penn A., Snyder CA. Inhalation of sidestream cigarette smoke accelerates development of arteriosclerotic plaques. *Circulation.* 1993; 88: 1820-1825.

Proceedings Of The 1996 World Workshop In Periodontics. Consensus Report. Implant Therapy II. *Ann Periodontol.* 1996; 1: 816-820.

Qi M-C, Hu ZJ, Du ZJ, Yang JH, Liu M, Li XM. Oestrogen replacement therapy promotes bone healing around dental implants in osteoporotic rats. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2004; 33: 279-285.

Ramp WK, Lenz LG, Galvin RJS. Nicotine inhibits collagen synthesis and alkaline phosphatase activity, but stimulates DNA synthesis in osteoblast-like cells. *Proe Soc Exp Biol Med.* 1991; 197: 36-43.

Riggs, BL., Melton, LJ. 3rd. evidence for two distinct syndromes of involutional osteoporosis. *Am J Med.* 1983; 75(6): 899-901.

Roberts WE, Simmons KE, Garetto LP, Decastro RA. Bone physiology and metabolism in dental implantology: risk factors for osteoporosis and other metabolic bone diseases. *Implant Dent.* 1992; 1(1): 11-21.

Rocci A, Martignoni M, Gottlow J. Immediate loading of Branemark system TiUnite and machined-surface implants in the posterior mandible: a randomized open-ended clinical trial. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2003; 1: 57-63.

Schuartz-Arad D, Samet N, Samet N, Mamlider A. Smoking and complications of endosseous dental implants. *J Periodontol.* 2002; 73: 153-157.

Seeman E. The effects of tobacco and alcohol use on bone. In: Marcus R, Feldman D, Kelsey J, editors. Osteoporosis. San Diego: Academic Press; 1996. p. 577-597.

Sennerby L., Roos J. Surgical determinants of clinical success of osseointegrated oral implants: A review of the literature. *Int J Prosthodont.* 1998; 11(5): 408-420.

Sherwin MA., Gastwirth CM. Detrimental effects of cigarette smoking on lower extremity wound healing. *J Foot Surg.* 1990; 29(1): 84-87.

Sims NA, Morris HA, Moore RJ, Durbridge Estradiol treatment transiently increase trabecular bone volume in ovariectomized rats. *Bone.* 1996; 19: 455-461.

Smith RA, Berger R, Dodson TB. Risk factors associated with dental implants in healthy and medically compromised patients. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1992 7(3): 367-372.

Stefani CM, Nogueira F, Sallum EA, Sallum AW, Nociti Jr. FH. Influence of nicotine administration on different implant surfaces: a histometric study in rabbits. *J Periodontol.* 2002; 73(2): 206-212.

Syversen U, Nordsletten L, Falch JA, Madsen JE, Nilsen OG, Waldum HL. Effect of lifelong nicotine inhalation on bone mass and mechanical properties in female rat femur. *Calcif Tissue Int.* 1999; 65: 246-249.

Terashima T, Wiggs B, English D, Hogg JC, Van Eeden SF. The effect of cigarette smoking on the bone marrow. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997; 155(3): 1021-1026.

Tresguerres IF, Clemente C, Donado M, Gómez-Pellico L, Blanco L, Aloberta MA, *et al.* Local administration of growth hormone enhances periimplant bone reaction in an osteoporotic rabbit model: An histologic, histomorphometric and densitometric study. *Clin Oral Impl Res.* 2002; 13: 631-636.

Turner AS. Animal models of osteoporosis-Necessity and limitations. *Eur Cell Mater.* 2001; 1: 66-81.

Ueng SW, Lee MY, Li AF, Lin SS, Tai CL, Shih CH. Effect of intermittent cigarette smoke inhalation on tibial lengthening: Experimental study on rabbits. *J Trauma Injury Infec Crit Care.* 1997; 42(2): 231-238.

Ueng SW, Lin SS, Wang CR, Liu SJ, Tai CL, Shih CH. Bone healing of tibial lengthening is delayed by cigarette smoking: Study of bone mineral density and torsional strength on rabbits. *J Trauma: Injury Infec Crit Care.* 1999; 46(1): 110-115.

Vaananen HK, Harkonen PL. Estrogen and bone metabolism. *Maturitas* 1996; 23 Suppl: S65-69.

Van Steenberghe D, Jacobs R, Desnyder M, Maffei G, Quirynen M. The relative impact of local and endogenous patient-related factors on implant failure up to the abutment stage *Clin Oral Implants Res* 2002; 13: 617-622.

Vehemente VA, Chuang SK, Daher S, Muftu A, Dodson TB. Risk factors affecting dental implant survival. *J Oral Implantol.* 2002; 28(2): 74-81.

Vico L, Prallet B, Chappard D, Pallot-Prades B, Pupier R, Alexandre C. Contributions of chronological age, age at menarche and menopause and of anthropometric parameters to axial and peripheral bone densities. *Osteoporos Int*. 1992; 2(3): 153-158.

Wakley GK., Baylink DJ. Implants: systemic influences. *CDA J*. 1987; 15: 76-85.

Wallace RH. The relationship between cigarette smoking and dental implant failure. *Eur J Prosthodont Restor Dent*. 2000; 8(3): 103-106.

Weyant RJ. Characteristics associated with the loss and peri-implant tissue health of endosseous dental implants. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1994; 9(1): 95-102.

Widmark G, Andersson B, Carlsson GE, Lindvall AM, Ivanoff CJ, Rehabilitation of patients with severely resorbed maxillae by means of implants with or without bone grafts: a 3- to 5-years follow-up clinical report. *In J Oral Maxillofac Implants*. 2001; 16(1): 73-79.

World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for post-menopausal osteoporosis: report of a WHO study group. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1994; 843: 1-129.

World Health Organization. Tobacco Free Initiative. Disponível em: <http://tabacco.who.int/index.cfm>. [2002 março 13].

Wronski TJ, Walsh CC, Ignaszewski LA. Histologic evidence for osteopenia and increased bone turnover in ovariectomized rats. *Bone* 1986; 7(2): 119-123

Yamazaki M, Shirota T, Tokugawa Y, Motohashi M, Ohno K, Michi K, Yamaguchi A. Bone reactions to titanium screw implants in ovariectomized animals. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1999; 87(4): 411-418.

Zarb GA, Schmitt A. The longitudinal clinical effectiveness of osseointegrated dental implants: The Toronto study. Part II: The prosthetic results. *J Prosthet Dent*. 1990; 64(1): 53-61.

Zhu BQ, Sun YP, Sievers RE, Glantz SA, Parmley WW, Wolfe CL. Exposure to environmental tobacco smoke increases myocardial infarct size in rats. *Circulation*. 1994; 89(3): 1282-1290.

Zitzmann NU, Scharer P, Marinello CP. Factors influencing the success of GBR. Smoking, timing of implant placement, implant location, bone quality and provisional restoration. *J Clin Periodontol*. 1999; 26(10): 673-682.

BIBLIOGRAFIA

César Neto JB. *Avaliação da influência da fumaça de cigarro sobre o reparo ósseo ao redor de implantes de titânio. Estudo em ratos*. [Tese]. Piracicaba: UNICAMP/FOP; 2002.

Duarte PM. *Efeito do estrógeno e da calcitonina sobre o reparo e densidade óssea ao redor de implantes de titânio inseridos em ratas ovariectomizadas*. [Tese]. Piracicaba: UNICAMP/FOP; 2002.

ANEXO

Anexo 1 - Certificado da Comissão de Ética na Experimentação Animal CEEA-IB-UNICAMP.



Universidade Estadual de Campinas
Instituto de Biologia



CEEA-IB-UNICAMP

Comissão de Ética na Experimentação Animal
CEEA-IB-UNICAMP

CERTIFICADO

Certificamos que o Protocolo nº 466-3, sobre "Influência da Fumaça de Cigarro Associada à Deficiência Induzida de Estrógeno sobre o Reparo Ósseo ao Redor de Implantes de Titânio. Estudo Histométrico em Ratos", sob a responsabilidade de Prof. Dr. Enilson Antônio Sallum/Marcelo Diniz Carvalho está de acordo com os Princípios Éticos na Experimentação Animal adotados pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA), tendo sido aprovado pela Comissão de Ética na Experimentação Animal (CEEA)-IB-UNICAMP em reunião de 06 de Junho de 2003.

CERTIFICATE

We certify that the protocol nº 466-3, entitled "The Influence of Cigarette Smoke Inhalation Associated to Strogen Deficience on Bone Healing around Titanium Implants. A Histometric Study in Rats", is in agreement with the Ethical Principles for Animal Research established by the Brazilian College for Animal Experimentation (COBEA). This project was approved by the institutional Committee for Ethics in Animal Research (State University of Campinas - UNICAMP) on June 6, 2003.

Campinas, 06 de Junho de 2003.

Prof. Dra. Liana Verinaud
Presidente
CEEA/IB/UNICAMP

Fátima Alonso
Secretária Executiva
CEEA/IB/UNICAMP

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
INSTITUTO DE BIOLOGIA
CIDADE UNIVERSITÁRIA ZEFERINO VAZ
Caixa Postal 6109
CEP - 13083-970 - CAMPINAS - SP - BRASIL

TELEFONE: (19) 3788-6359
FAX 55 19 32693124